



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Monitorización de las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes del servicio de Cuidados Intensivos I, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Paola Zohely FERNÁNDEZ ROJAS

Juan Pablo MENDOZA CRUZ

ASESOR

María Rosario CARREÑO QUISPE

María Elena MONTROYA ALFARO

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Fernández P, Mendoza J. Monitorización de las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes del servicio de Cuidados Intensivos I, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2017.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**"MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VANCOMICINA
EN PACIENTES DEL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS I DEL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS"**

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**PAOLA ZOHELY FERNÁNDEZ ROJAS Y
JUAN PABLO MENDOZA CRUZ**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

18 - Dieciocho

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 24 de agosto de 2017.

[Firma]
Dr. Víctor Luis Izaguirre Pasquel
Presidente

[Firma]
Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Miembro

[Firma]
Dra. Yadira Fernández Jeri
Miembro

[Firma]
Q.F. Luz Kathia Hernández Calderón
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

DEDICATORIA

A mis padres, Elmer y Cledin, por su gran amor,
sus consejos y el gran ejemplo de
lucha constante, unión y valentía.

A mis hermanos César, Omar y Jean Pierre.

A mis abuelos César, Paula, Aida y Edilberto,
aquellos ángeles que guían mis pasos.

Paola Zohely Fernández Rojas

Este trabajo va dedicado a aquella persona
que me hizo cambiar cuando andaba errado,
me hizo esbozar una sonrisa cuando sollozaba,
me hizo creer en esa utopía que nadie ya creía,
me hizo amar cuando desfallecía y guío mis pasos noche y día....
para tí, madre adorada.

Juan Pablo Mendoza Cruz

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Rosario Carreño Quispe por su asesoría y apoyo constante en el desarrollo del trabajo de investigación.

A la Dra. María Elena Montoya Alfaro por sus consejos y ser parte del trabajo de investigación.

Al Dr. Juan Flores Vivanco, por su iniciativa, confianza y apoyo durante la ejecución del trabajo de investigación.

Al personal de la Unidad de Cuidados Intensivos 2C y al laboratorio de Hormonas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por ser parte del proyecto.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes del servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) I del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) y correlacionar los resultados obtenidos con el peso corporal, clearance de creatinina, albúmina y dosis administrada de vancomicina en los pacientes que ingresaron durante los meses de febrero a mayo del 2014. El estudio incluyó a 38 pacientes adultos, entre varones 71% (n=27) y mujeres el 29% (n=11). El promedio de peso corporal fue de 69.52 Kg y el promedio de creatinina en varones y en mujeres fue de 0.71 mg/dL y 0.44 mg/dL respectivamente; mientras que el promedio de albumina fue de 2.7 ± 0.8 g/dL. Se obtuvo que el 44% (n=17) recibió vancomicina para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria (NIH) y el 55% (n=21) recibió la dosis de 1g/12h. A los 38 pacientes a quienes se les administró vancomicina por vía endovenosa, se les extrajo una muestra de sangre para la cuantificación de la concentración sérica del antibiótico mediante el método de enzimoimmunoensayo. El 68% de los pacientes presentó concentraciones séricas de vancomicina en niveles subterapéuticos, 16% alcanzó niveles óptimos y 16% presento niveles tóxicos. Del estudio se concluyó que 68% de las concentraciones séricas de vancomicina de los pacientes de la UCI I del HNERM están por debajo los niveles recomendados; además se determinó que existe correlación significativa entre la concentración sérica de vancomicina con los niveles de albumina y el clearance de creatinina.

Palabras clave: Paciente crítico, Unidad de Cuidados Intensivos, vancomicina, concentración sérica, monitorización.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the serum concentrations of vancomycin in patients of the Intensive Care Unit (ICU) I of the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) and to correlate the results obtained with body weight, creatinine clearance, albumin and administered dose of vancomycin in patients admitted during the months from February to May 2014. The study included 38 adult patients, males 71% (n = 27) and females 29% (n = 11). The mean body weight was 69.52 kg and the mean creatinine level in men and women was 0.71 mg / dL and 0.44 mg / dL respectively; while the average albumin was 2.7 ± 0.8 g / dL. It was found that 44% (n = 17) received vancomycin for the treatment of hospital-acquired pneumonia (NIH) and 55% (n = 21) received a dose of 1g / 12h. From the 38 patients who received vancomycin intravenously was drawn a blood sample for the quantification of the serum antibiotic concentration by the enzyme immunoassay method. 68% of the patients had serum concentrations of vancomycin at subtherapeutic levels, 16% reached optimal levels and 16% presented toxic levels. The present study concluded that 68% of the serum concentrations of vancomycin in patients in the ICU I of HNERM are below the recommended levels; In addition, it was determined that there is a significant correlation between the serum concentration of vancomycin with albumin levels and creatinine clearance.

Key words: Critical patient, Intensive Care Unit, vancomycin, serum concentration, monitoring.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ANEXOS

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	OBJETIVOS	3
II.	GENERALIDADES	4
2.1.	MONITORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	4
2.1.1.	Monitorización de los niveles séricos de medicamentos	4
2.1.2.	Características de los medicamentos para ser monitorizados	5
2.1.3.	Características de los pacientes para la monitorización de medicamentos ..	5
2.1.4.	Justificación de la monitorización de fármacos	6
2.1.5.	Margen terapéutico.....	7
2.1.6.	Niveles de monitorización.....	7
2.1.7.	Dosis de carga.....	8
2.1.8.	Programa de régimen posológico	8
2.2.	VANCOMICINA	9
2.2.1.	Definición y estructura	9
2.2.2.	Farmacodinamia	11
2.2.3.	Actividad antibacteriana.....	15
2.2.4.	Resistencia bacteriana	16
2.2.5.	Farmacocinética	18
2.2.6.	Administración y dosificación.....	23
2.2.7.	Indicaciones terapéuticas:	25
2.2.8.	Margen terapéutico de vancomicina	27
2.2.9.	Reacciones adversas	27
2.2.10.	Interacciones medicamentosas	30
2.2.11.	Método de análisis de dosaje de vancomicina	30
2.3.	PACIENTE CRÍTICO	31
2.3.1.	Variaciones farmacocinéticas en el paciente crítico	32
2.3.2.	Criterios de selección y uso de antibióticos	38

III.	METODOLOGÍA	46
3.1.	DISEÑO DE ESTUDIO	46
3.2.	POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO	46
3.3.	MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS	47
3.4.	PROCEDIMIENTO	51
3.5.	ANÁLISIS DE LOS DATOS	59
IV.	RESULTADOS.....	60
V.	DISCUSIÓN	74
VI.	CONCLUSIONES	85
VII.	RECOMENDACIONES	86
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
IX.	ANEXOS	95

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva.

CME: Concentración mínima eficaz.

CMT: Concentración mínima tóxica.

C_{max}: Concentración máxima.

C_{min}: Concentración mínima.

Cl_{van}: Clearance de vancomicina.

Cl_{cr}: Clearance de creatinina.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IRA: Insuficiencia renal aguda.

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

NIH: Neumonía Intrahospitalaria.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

PK: Parámetros farmacocinéticos.

PD: Parámetros farmacodinámicos.

PK/PD: Relación parámetros farmacocinéticos /parámetros farmacodinámicos.

T: Tiempo.

T_{1/2}: Tiempo de vida media.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UFC: Unidad de Farmacología Clínica.

V_d: Volumen de distribución.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1.	Margen terapéutico de los medicamento.	7
Figura N° 2.	Estructura química de vancomicina.	11
Figura N° 3.	Mecanismo de acción de la vancomicina: Unión de vancomicina a los residuos del pentapéptido D-Ala-D-Ala.	13
Figura N° 4.	Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) que definen la actividad de los antibióticos.	15
Figura N° 5.	Esquema del modelo bicompartimental de vancomicina.	22
Figura N° 6.	Frecuencia de aislamiento según servicios UFC - HNERM-2010.	40
Figura N° 7.	Frecuencia de distribución de aislamientos según tipo de servicio UFC - HNERM 2010.	41
Figura N° 8.	Aislamiento en UCI de Staphylococcus aureus por tipo de muestra UFC - HNERM-2010.	42
Figura N° 9.	Equipo marca Siemens y modelo Sistema Viva-E.	50
Figura N° 10.	Centrifuga CENTRA y modelo GP 8.	51
Figura N° 11.	Esquema de la reacción.	55
Figura N° 12.	Diagrama de flujo de ingreso del paciente a UCI I y administración de vancomicina.	56
Figura N° 13.	Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes y toma de muestra.	57
Figura N° 14.	Diagrama de flujo del procesamiento de sangre y cuantificación de los niveles séricos.	58
Figura N° 15.	Distribución de pacientes según género.	60
Figura N° 16.	Distribución de pacientes según clasificación etaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS).	60
Figura N° 17.	Impresión diagnóstica para la prescripción de vancomicina.	65
Figura N° 18.	Dosis diaria acumulada de vancomicina.	66
Figura N° 19.	Frecuencia de administración de vancomicina.	67
Figura N° 20.	Dosis diaria acumulada de vancomicina vs. Diagnóstico.	68
Figura N° 21.	Diagrama de dispersión albumina vs. concentración sérica de vancomicina.	73
Figura N° 22.	Diagrama de dispersión clearance de creatinina vs. concentración sérica de vancomicina.	73

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1.	Diseño farmacocinético de régimen posológico.	9
Tabla N° 2.	CMI de vancomicina para <i>Staphylococcus aureus</i> clasificados como VRSA, VISA o hVISA-Según CLSI 2013.	17
Tabla N° 3.	CMI de vancomicina para <i>Enterococcus spp</i> clasificados como Van A, Van B o Van C-Según CLSI 2013.	18
Tabla N° 4.	Principales parámetros farmacocinéticos de vancomicina.	19
Tabla N° 5.	Recomendaciones para el ajuste de dosis de vancomicina en pacientes con Insuficiencia renal según The Sanford Guide 2013.	24
Tabla N° 6.	Consumo de antibióticos en el HNERM-2010.	43
Tabla N° 7.	Rango de peso corporal de los pacientes.	61
Tabla N° 8.	Distribución de la talla de los pacientes.	61
Tabla N° 9.	Distribución del índice de masa corporal (IMC).	62
Tabla N° 10.	Distribución de los resultados de creatinina.	63
Tabla N° 11.	Distribución de los resultados de clearance de creatinina según los rangos establecidos por The Sanford Guide 2013.	63
Tabla N° 12.	Distribución de los resultados de albúmina.	64
Tabla N° 13.	Impresión diagnóstica para la prescripción de vancomicina.	64
Tabla N° 14.	Distribución de la dosis diaria acumulada de vancomicina.	65
Tabla N° 15.	Frecuencia de administración de vancomicina.	66
Tabla N° 16.	Dosis y frecuencia administrada de vancomicina.	67
Tabla N° 17.	Cuadro de contingencia dosis recibida – Impresión diagnóstica.	68
Tabla N° 18.	Días de tratamiento con vancomicina antes del dosaje.	69
Tabla N° 19.	Distribución de las concentraciones séricas de vancomicina.	70
Tabla N° 20.	Resumen de variables epidemiológicas según género.	70
Tabla N° 21.	Resumen de valores de tendencia central de los datos.	71
Tabla N° 22.	Coeficiente de correlación de Spearman entre las variables independientes y la variable dependiente.	72

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N° 1.	Protocolo de uso de vancomicina 500 mg inyectable en el HNERM.	95
Anexo N° 2.	Total de pacientes que ingresaron a UCI I durante el periodo febrero-mayo 2014.	101
Anexo N° 3.	Motivo por el cual no se realizó el dosaje de las concentraciones séricas de vancomicina.	101
Anexo N° 4.	Formato N° 001-UFC.	102
Anexo N° 5.	Formato N° 003-UFC.	103
Anexo N° 6.	Ficha de recolección de datos.	104
Anexo N° 7.	Instructivo de uso del kit Syva® Emit ®2000 Vancomycin Assay.	105
Anexo N° 8.	Formato de resultado del dosaje de vancomicina emitido por el Laboratorio de Hormonas del HNERM.	108
Anexo N° 9.	Análisis estadístico de los datos.	109
Anexo N° 10.	Gráficos de dispersión de las variables donde no se halló correlación.	115
Anexo N° 11.	Análisis exploratorio de normalidad y correlación de Spearman para todos los datos.	116
Anexo N° 12.	Análisis exploratorio de normalidad y correlación de Spearman para los datos corregidos.	117
Anexo N° 13.	Datos demográficos y clínicos de la muestra de estudio.	118
Anexo N° 14.	Ecuaciones para la determinación de parámetros farmacocinéticos.	121

I. INTRODUCCIÓN

La determinación de la concentración de medicamentos en fluidos biológicos (principalmente en suero) para realizar el ajuste de la dosis y la optimización de la terapia, ha llegado a ser un componente importante para la toma de decisiones clínicas. Así, el monitoreo de niveles séricos de los antibióticos, como vancomicina, guarda una estrecha relación con su efecto benéfico o tóxico que ayudaría a mejorar los resultados de la terapia, logrando una máxima eficacia clínica con un mínimo riesgo de toxicidad.

Vancomicina es un antibiótico glucopéptido ampliamente utilizado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos gram positivos como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, una de las principales infecciones nosocomiales en UCI (1). Se ha reportado que concentraciones subterapéuticas pueden dar lugar a resistencia e ineficacia clínica y, por otro lado, los niveles supratrapéuticos podrían causar nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que se enfatiza la importancia de la cuantificación de concentraciones séricas de este medicamento (2).

La posibilidad de ajustar la dosis de los antibióticos a partir de la determinación de sus concentraciones en suero y/o tejidos infectados ha constituido uno de los avances más importantes producidos en las últimas décadas en el tratamiento de infecciones en pacientes críticos ingresados en servicios de cirugía o UCI. Actualmente se han propuesto diferentes relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que se han asociado con efectividad y con prevención de la multirresistencia (3). Estos aspectos son especialmente importantes en

pacientes críticos en quienes es necesario optimizar precozmente las concentraciones de antibióticos en el lugar de la infección dado que existen cambios en uno o varios parámetros farmacocinéticos como el volumen de distribución (V_d), el tiempo de vida media de eliminación, la concentración máxima y el clearance de creatinina, entre otros; lo que puede conllevar a que no se alcance los niveles óptimos a partir de las dosis administradas. Esto como consecuencia de disfunciones orgánicas, interacciones entre fármacos o intervenciones terapéuticas agresivas (4).

Lamentablemente, la práctica de cuantificar las concentraciones séricas se ha limitado a unos pocos antibióticos, siendo considerados aquellos en los cuales el intervalo entre su concentración mínima eficaz y concentración máxima tóxica es muy estrecho por ejemplo aminoglucósidos y glucopéptidos. Sin embargo, la práctica clínica habitual de cuantificar las concentraciones séricas de estos antibióticos (aminoglucósidos y glucopéptidos) se efectúa en muy pocos hospitales de nuestro país, y de éstos son menos los que a través de los datos obtenidos toman decisiones en forma activa para el tratamiento anti infeccioso de los pacientes (3).

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) a pesar de la existencia de un protocolo para la monitorización de fármacos, esta actividad no suele ser de práctica rutinaria. En la UCI del HNERM el uso de vancomicina es muy frecuente como terapia empírica ante la sospecha de una sepsis, pero por las distintas patologías, alteraciones fisiológicas y polifarmacia de los pacientes de este servicio, es que no se puede asegurar una correcta concentración sérica de vancomicina.

1.1. OBJETIVOS

General:

- Determinar las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes del servicio de Cuidados Intensivos I del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y correlacionar los resultados obtenidos con el peso corporal, clearance de creatinina, albumina y dosis administrada.

Específicos:

- Describir el uso de vancomicina en los pacientes del servicio de UCI I del HNERM.
- Determinar las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes del servicio de UCI I del HNERM.
- Determinar si existe correlación entre las concentraciones séricas de vancomicina con el peso corporal, clearance de creatinina, albúmina y dosis administrada en los pacientes de la UCI I del HNERM.

II. GENERALIDADES

2.1. MONITORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

La indicación de monitorizar las concentraciones séricas de medicamentos se plantea en aquellos casos donde se sospeche de toxicidad, falta de respuesta terapéutica o sea necesario asegurar una concentración óptima; por ejemplo para aquellos medicamentos que presenten estrecho margen terapéutico como: digoxina, teofilina, aminoglucósidos y los antiarrítmicos; también es importante la monitorización en aquellos medicamentos que se caractericen por presentar una gran variabilidad interindividual en su perfil farmacocinético y en aquellos pacientes que presenten una condición clínica fisiopatológica. Sólo unos cuantos medicamentos son susceptibles de monitorización clínica (4).

2.1.1. Monitorización de los niveles séricos de medicamentos

La magnitud de la respuesta farmacológica es proporcional a la concentración del medicamento en el lugar de acción (5); dado que su cuantificación a este nivel no es factible, se recurre a la medición de su concentración sérica lo cual orienta acerca del efecto clínico. Conocer los niveles plasmáticos de un medicamento, mediante la monitorización lleva a tomar decisiones para una terapia individualizada, con la concentración ideal y sin llegar a niveles tóxicos (6).

2.1.2. Características de los medicamentos para ser monitorizados

Los medicamentos deben cumplir ciertas características para ser monitorizados (7):

- El medicamento debe presentar efectos farmacológicos relacionados con las concentraciones séricas.
- Medicamento con estrecho margen terapéutico.
- La cinética del medicamento debe presentar una gran variabilidad interindividual.
- El medicamento presenta efectos adversos difíciles de diferenciar de los síntomas de la enfermedad.

Por otro lado la variabilidad de la relación entre la dosificación y su concentración sérica, se puede deber a la biodisponibilidad de la forma farmacéutica y a la tecnología farmacéutica empleada para la elaboración del medicamento.

Cabe mencionar que otra condición importante es la estabilidad del metabolito activo, la metodología de análisis y cuantificación del metabolito activo (5).

2.1.3. Características de los pacientes para la monitorización de medicamentos

Se recomienda la monitorización de medicamentos en pacientes que presentan las siguientes características (8,9):

- Pacientes que reciben dosis de ataque o dosis de carga.

- Paciente con función renal o hepática disminuida o inestable.
- Pacientes ancianos, niños y mujeres embarazadas.
- Pacientes con tratamiento prolongado.
- Pacientes en condiciones fisiopatológicas.
- Pacientes con infecciones severas o en zonas con difícil acceso para lograr la eficacia.

2.1.4. Justificación de la monitorización de fármacos

Con la monitorización terapéutica, los profesionales de la salud pretenden individualizar la dosis del medicamento a partir de la interpretación de los valores de su C_p . Se trata de conseguir una mejor respuesta terapéutica y reducir el riesgo de una reacción tóxica, ajustando la dosis de tal modo que las concentraciones séricas del medicamento estén comprendidas dentro del margen terapéutico (5).

Muchas guías de monitorización recomiendan que la determinación de los niveles plasmáticos solo está justificada si existe dificultad de controlar el tratamiento mediante criterios de eficacia o toxicidad, si existe pobre relación entre la dosis administrada y el nivel plasmático alcanzado o si hay evidencia clínica de una relación aceptable entre niveles plasmáticos y efectos tóxicos (9).

2.1.5. Margen terapéutico

Es el intervalo de la concentración de un medicamento dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir eficacia terapéutica con una mínima toxicidad. Para un gran número de medicamentos el margen terapéutico ha sido establecido entre la concentración mínima eficaz (CME) y la concentración mínima tóxica (CMT), así como se describe en la figura N° 1. Concentraciones por debajo de la CME se relacionan con falta de efecto farmacológico y concentraciones por encima de la CMT se relaciona con la aparición de efectos tóxicos (10).

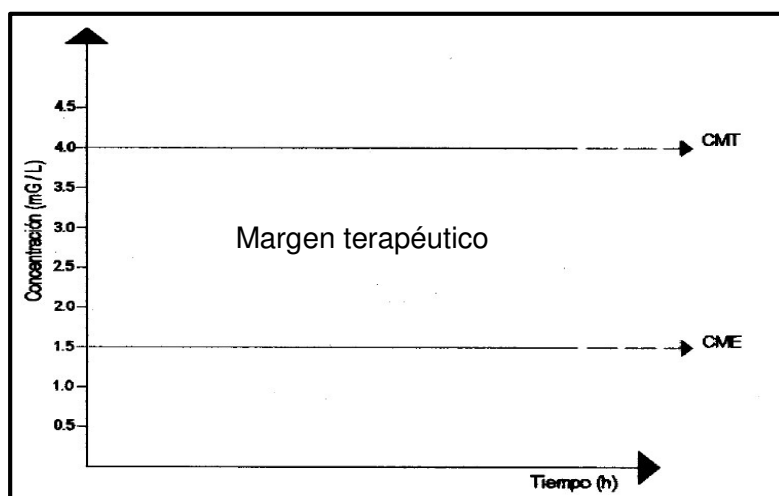


Figura N° 1. Margen terapéutico de los medicamentos (10).

2.1.6. Niveles de monitorización

En la práctica clínica habitual se espera alcanzar el estado estacionario luego de 05 veces el tiempo de vida media ($T_{1/2}$) del medicamento. Este parámetro farmacocinético se define como el tiempo transcurrido hasta que la concentración sérica

se reduce a la mitad y permite conocer el tiempo que el medicamento permanece en el organismo. Luego de este tiempo (05 veces $t_{1/2}$) el medicamento ha alcanzado un nivel de concentración estable cuyo valor varía entre los tiempos de administración y es ahí donde se determinan dos niveles para la monitorización de los medicamentos:

- El punto máximo dentro del estado estacionario se conoce como **nivel pico** o post dosis y se alcanza luego de la administración de una nueva dosis (11).
- El punto mínimo de la concentración en el estado estacionario se conoce como **nivel valle** o pre dosis y es justo antes de administrar una nueva dosis del mismo (11).

2.1.7. Dosis de carga

Es la dosis administrada inicialmente para alcanzar con rapidez la concentración deseada en un menor tiempo (12).

2.1.8. Programa de régimen posológico

Distintas situaciones fisiopatológicas como la insuficiencia renal, variaciones genéticas e interacciones medicamentosas, determinan modificaciones farmacocinéticas y en ocasiones farmacodinámicas que justifican la existencia de los distintos esquemas posológicos. La selección del régimen posológico para un paciente puede efectuarse de forma empírica de acuerdo a los datos clínicos, experiencia profesional y criterio

del médico, o bien, de acuerdo a diferentes métodos o estrategias basadas en la aplicación de criterios farmacocinéticos (13), como se refleja en la tabla N° 1.

Tabla N° 1. Diseño farmacocinético de régimen posológico (13).

Métodos	Información utilizada	Procedimiento
“A priori”	Valores medios de parámetros farmacocinéticos y características somatométricas de los pacientes (ej. Peso, superficie, creatinina).	-Cálculo de dosis/ intervalo mediante ecuaciones farmacocinéticas -Nomogramas generales
Poblacionales	Relaciones entre parámetros cinéticos y características fisiopatológicas y de tratamiento en una población y fármaco concreto.	-Nomogramas específicos -Ecuaciones poblacionales
Individualizados	Parámetros farmacocinéticos estimados individualmente en cada paciente a partir de concentraciones séricas.	-Ajuste de los datos a ecuaciones farmacocinéticas con o sin soporte informático
Bayesianos	Parámetros cinéticos poblacionales y concentraciones séricas individuales.	-Programas informáticos.

2.2. VANCOMICINA

2.2.1. Definición y estructura

Vancomicina es un antibiótico natural aislado en 1956 a partir de cepas del actinomiceto *Streptomyces orientalis*. Pertenece al grupo de los antibióticos glucopéptidos y tiene actividad fundamentalmente bactericida de espectro reducido (14).

Su estructura química tal como se muestra en la figura N° 2, fue identificada con estudios de difracción de rayos X en 1978.

Es un compuesto polipeptídico cuyo peso molecular aproximado es de 1.458 Daltons y su fórmula molecular es $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ (15,16).

Vancomicina es un compuesto complejo, tricíclico y anfótero; está formado por dos unidades de B - hidroxyciclotirosina, tres anillos de fenilglicina sustituidos y la amida del ácido aspártico (N-metil-leucina); tres anillos aromáticos y un disacárido formado por una molécula de glucosa y un aminoazúcar, la vancosamina. La presencia de estos grupos funcionales ionizables se relaciona con dos características químicas del antibiótico: su capacidad para unirse a iones metálicos y para formar complejos con ciertas secuencias de aminoácidos terminales de péptidos bacterianos presentes en la pared celular (17,18).

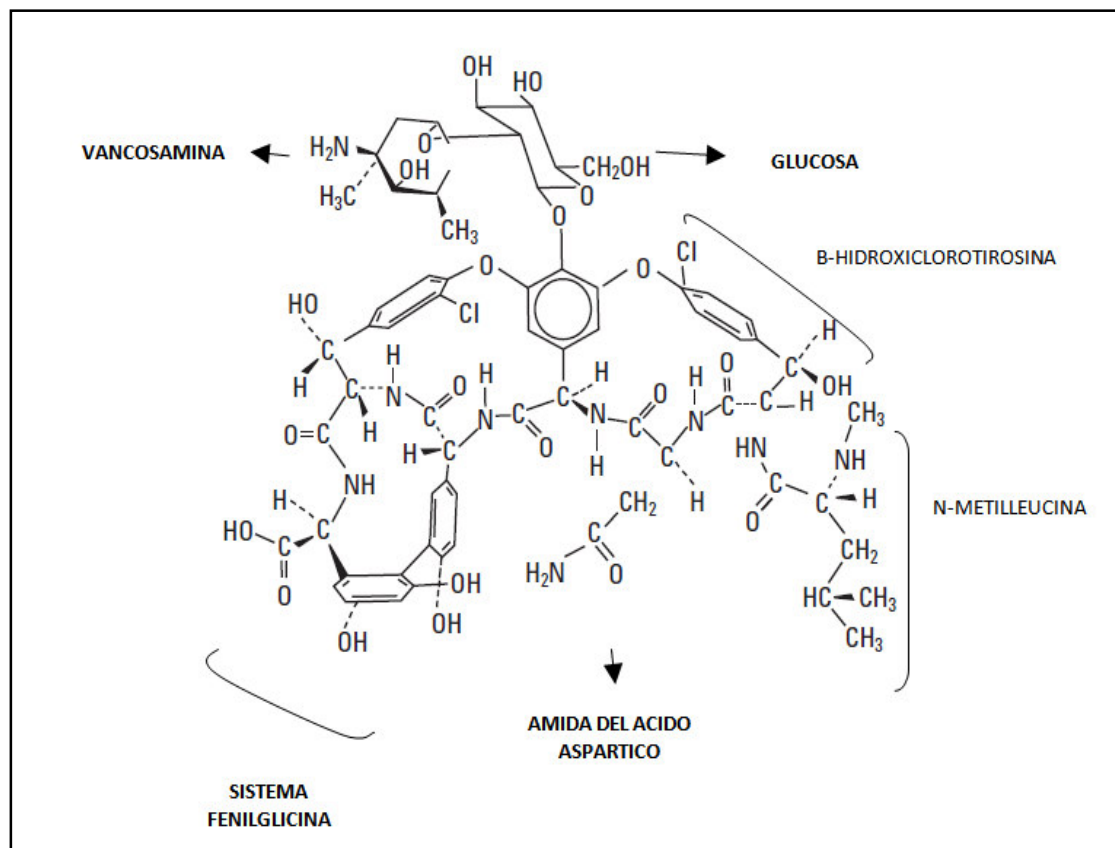


Figura N° 2. Estructura química de vancomicina (18).

2.2.2. Farmacodinamia

Vancomicina actúa interfiriendo sobre la biosíntesis de la pared celular bacteriana. La pared celular bacteriana, llamada peptidoglucano es un polisacárido formado por varias unidades disacáridas de N-acetilmurámico (M) y N-acetilglucosamina (N). Cada residuo M va unido a un pentapéptido. La formación del peptidoglucano consta de 4 fases, las cuales se detallan para el entendimiento del mecanismo de acción de vancomicina (14):

- a) **Síntesis de precursores solubles en el citoplasma;** UDP (Uridindifosfato) -N-acetilmurámico y UDP-N-acetilglucosamina y la adición de distintos aminoácidos (L-ala, D-glu, L-lys, **D-ala-D-ala**) al N-acetilmurámico, formándose un pentapéptido (19,20).
- b) **Transporte de los precursores desde el interior al exterior de la membrana;** para incorporarse a través de reacciones catalizadas, por enzimas, al peptidoglucano en crecimiento, en esta etapa actúa el fosfato de undecaprenilo como transportador lipofílico (19,20).
- c) **Polimerización de varias unidades disacáridos;** ello se logra mediante una reacción de trasglucosidación, consiste en la unión de cada unidad disacárida (con su respectivo pentapéptido), con el extremo libre de una cadena preexistente, en el proceso se libera el monofosfato de undecaprenilo y vuelve a iniciarse el ciclo. De esta forma, la cadena crece en una unidad de disacárido (19,20).
- d) **Ensamblaje final;** el polímero surgido de la fase anterior es una cadena lineal de peptidoglucano sin entrecruzar, y unido aún al transportador lipídico de membrana. Ahora este polímero naciente (con sus pentapéptidos) reacciona, por **transpeptidación**, con un peptidoglucano aceptor preexistente (19,20).

La vancomicina **inhibe la síntesis del peptidoglucano**, específicamente interfiere en la trasglucosidación (fase C), es decir, la unión de diversas unidades disacáridas. Este glucopéptido se une mediante enlaces puente de hidrogeno y forma un complejo con el residuo terminal-D-ALA-D-ALA del peptidoglucano naciente, consecuentemente se inhibe el proceso de transpeptidación (20,21) (figura N° 3).

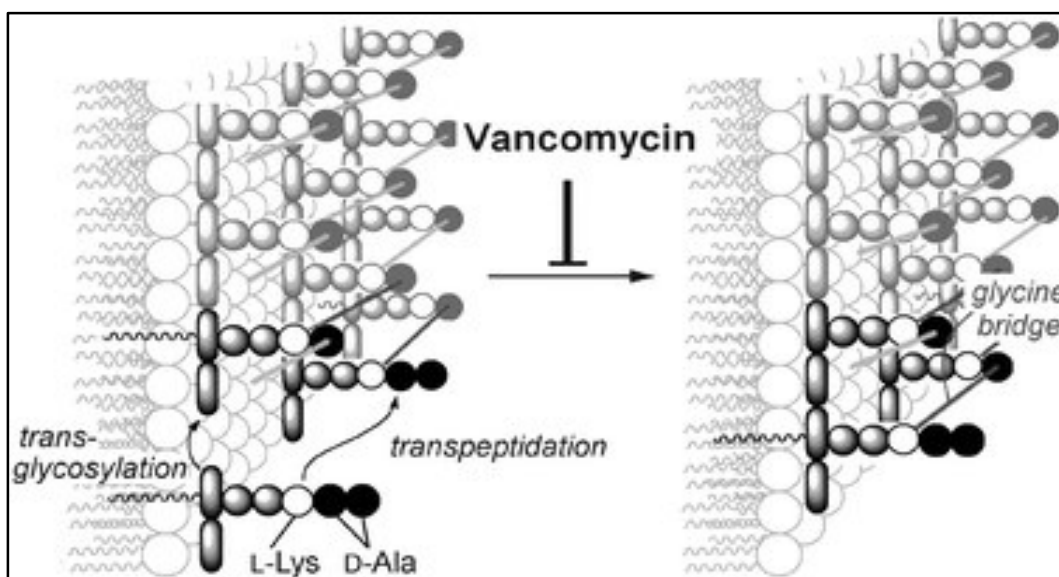


Figura N° 3. Mecanismo de acción de la vancomicina: Unión de vancomicina a los residuos del pentapéptido D-Ala-D-Ala (17).

La vancomicina también puede actuar por otros mecanismos: alterando la permeabilidad de la membrana plasmática, este es otro mecanismo que se ejerce una vez que la vancomicina se ha absorbido y ligado firmemente (mediante un enlace iónico entre los grupos básicos del antibiótico y los grupos ácidos del peptidoglucano) a la pared celular y ha inhibido su síntesis; e

interfiriendo en la síntesis de ácido ribonucleico. Vancomicina actúa específicamente sobre bacterias Gram (+), pues requiere el acceso de la molécula completa de elevado peso molecular a la superficie del peptidoglucano en formación (20,21).

Para que un antibiótico sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la bacteria, que es la concentración del antibiótico a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano (22); de acuerdo con las diferencias en las relaciones de dosis - respuesta, los antibióticos se clasifican en las siguientes categorías esquematizadas en la figura N° 4 (23–25):

- Dependientes de la concentración ($C_{\text{máx}}/\text{CMI}$).
- Dependientes del tiempo ($T > \text{CMI}$).
- Dependientes de la concentración-Tiempo (ABC/CMI).

Los glucopéptidos, entre ellos la vancomicina, presentan una acción antibacteriana dependientes de la concentración-tiempo ABC/CMI , este modelo mide la exposición total de la bacteria frente a un antimicrobiano. Corresponde a una combinación de la concentración pico del antibiótico con el tiempo de exposición a niveles sobre la CMI. Esta relación es dependiente de la $C_{\text{máx}}$ del antibiótico; para el caso de vancomicina el objetivo $\text{ABC } 24/\text{CMI}$ es por encima de 400 lo cual se ha promovido como el orientador predictivo del éxito de la terapia (23–25).

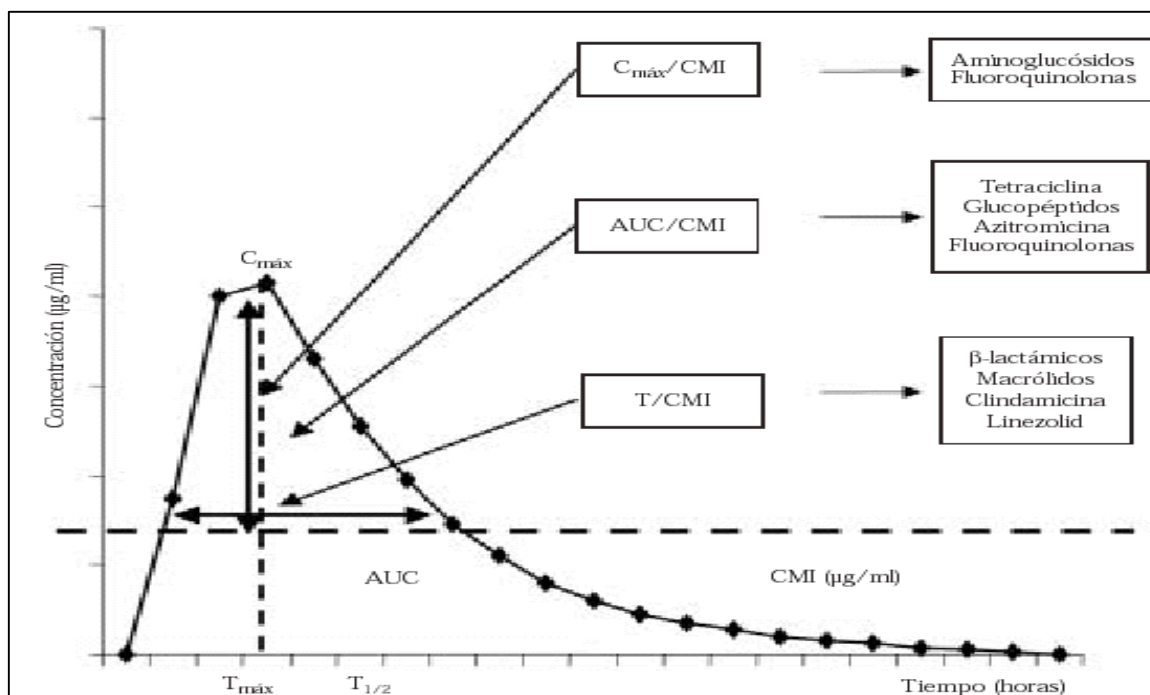


Figura N° 4. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) que definen la actividad de los antibióticos (26).

Se indican los antibióticos que mejor se ajustan a cada uno de ellos. CMI: concentración mínima inhibitoria; AUC (ABC): área bajo la curva; T: tiempo.

2.2.3. Actividad antibacteriana

La vancomicina es un antibiótico de espectro reducido y su efecto antibacteriano se limita a bacterias gram positivas aerobias y anaerobias. Actúa como bactericida sobre las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus* incluyendo las cepas resistentes a meticilina; *Staphylococcus epidermidis* y las bacterias productoras de betalactamasas: *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridians*. Por otro lado, la vancomicina ejerce un efecto bacteriostático sobre

Enterococcus faecalis. *Clostridium difficile* es generalmente altamente susceptible al igual que la mayoría de los otros *clostridios*; también son susceptibles *Actinomyces spp.*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.* y algunos *Lactobacilos* (27,28).

De los patógenos mencionados *Staphylococcus aureus* es el patógeno responsable de distintos tipos de infecciones que incluyen neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos; osteomielitis, endocarditis y meningitis. En el entorno hospitalario se asocia con infecciones quirúrgicas y es una de las causas fundamentales de bacteriemias especialmente en pacientes críticos, como consecuencia del uso de catéteres intravasculares (21).

2.2.4. Resistencia bacteriana

Existen dos principales tipos de resistencia a vancomicina mediadas por las siguientes bacterias (29):

a) Resistencia mediada por *Staphylococcus aureus*:

Según el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) la resistencia mediada por *S. aureus* es clasificada en tres categorías (tabla N° 2): sensible (CMI ≤ 2 µg/ mL), intermedia (CMI entre 4 y 8 µg/mL) y resistente (CMI ≥ 16 µg/mL), lo cual conlleva al uso de los siguientes acrónimos (30,31):

- *Staphylococcus aureus* con resistencia total a vancomicina –**VRSA**.
- *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a Vancomicina-**VISA**.
- Existe otra categoría correspondiente a cepas de *Staphylococcus aureus* con CMI ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ (sensibles) en las pruebas estándar, pero que presentan subpoblaciones con CMI 4-8 $\mu\text{g/mL}$. Estas cepas se han denominado **hetero-VISA (hVISA)**.

Tabla N° 2. CMI de vancomicina para *Staphylococcus aureus* clasificados como VRSA, VISA o hVISA-Según CLSI 2013 (31).

CMI	
Resistente (R)	≥ 16 $\mu\text{g/mL}$
Intermedio (I)	4-8 $\mu\text{g/mL}$
Sensible (S)	≤ 2 $\mu\text{g/mL}$

b) Resistencia mediada por *Enterococcus spp* (VRE):

La resistencia está constituida por genes integrados en el genoma bacteriano. Se han identificado nueve fenotipos de *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina, pero los más frecuentemente aislados en el hombre son tres (tabla N° 3): **Van A**, son cepas que presentan alta resistencia a vancomicina; **Van B**, son cepas que presentan resistencia

variable a vancomicina, y finalmente **Van C** que son aquellas que presentan una resistencia de bajo nivel a la vancomicina (31,32).

Tabla N° 3. CMI de vancomicina para *Enterococcus spp* clasificados como Van A, Van B o Van C-Según CLSI 2013 (31).

CMI	
Resistente (R)	$\geq 32 \mu\text{g/mL}$
Intermedio (I)	$8-16 \mu\text{g/mL}$
Sensible (S)	$\leq 4 \mu\text{g/mL}$

2.2.5. Farmacocinética

La vancomicina es escasamente absorbida por vía oral, aproximadamente menos del 5 % y su uso por esta vía se limita a casos de colitis pseudomembranosa. Principalmente, se administra por vía parenteral para el tratamiento de infecciones sistémicas; en adultos con función renal normal su tiempo de vida media de eliminación está entre 5 a 11 horas, prolongándose en pacientes con enfermedad renal en estado terminal hasta 7 días (33,34).

El volumen de distribución (V_d) oscila entre 0.4 - 1 L/Kg de peso corporal, se distribuye ampliamente en los tejidos (sinovial, ascítico, pericárdico, pleural) y fluidos del cuerpo. Vancomicina se une a proteínas plasmáticas en un 50 % aproximadamente,

aunque algunos estudios reportan un porcentaje inferior 10 - 30%. La excreción de vancomicina es principalmente por vía renal, mediante filtración glomerular. Más del 80% de una dosis de vancomicina se excreta sin cambios en la orina dentro de las 24 horas después de la administración parenteral, así mismo se han informado que las concentraciones de vancomicina en el tejido hepático y biliar están por debajo de los límites de detección. Su depuración se establece de 0.71 a 1.31 mL/min/Kg (15,16,33,35). Los parámetros se resumen en la tabla N° 4.

Tabla N° 4. Principales parámetros farmacocinéticos de vancomicina.

Vía de administración	Absorción	T _{1/2}	Unión a proteínas	V _d	Excreción	Depuración mL/min
Intravenosa	No aplica	5-11 h.	50% aprox.	0.4-1 L/Kg	80 % renal	0.71 a 1.31 mL/min/Kg.

Fuente: UpToDate (33).

El comportamiento farmacocinético de vancomicina puede variar debido a diversos factores fisiológicos o clínicos, como:

La edad, en recién nacidos el V_d es mayor; debido al aumento del agua corporal total y el fluido extracelular, el clearance de vancomicina (Cl_{van}) es menor, debido a la menor capacidad de filtración glomerular (36). En pacientes

pediátricos, debido al mayor porcentaje de agua corporal que en los adultos el V_d es relativamente mayor que en los adultos, y entre un 7 - 21% de vancomicina atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges se encuentran inflamadas (16). Mientras que en los pacientes geriátricos, el V_d y el $t_{1/2}$ de vancomicina se prolonga, y el clearance está significativamente reducido. Es por ello que esta población requiere de intervalos de dosificación más prolongados que población no geriátrica (15).

La obesidad se ha asociado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos lo cual podría desplazar a los medicamentos de las proteínas del suero, lo que aumentaría la fracción libre del medicamento, que es la fracción capaz de distribuirse y eliminarse en el tejido; en consecuencia el V_d aumenta. Otra alteración que se produce en la obesidad es el aumento del flujo, volumen sanguíneo y gasto cardiaco dando como resultado un aumento del Cl_{van} (37).

Con respecto al sexo, se establece que las mujeres presentan valores de V_d superiores a los de los hombres, observándose la diferencia en caso de mujeres obesas, lo cual sugiere que la distribución o acceso de vancomicina a la grasa es mayor en el sexo femenino (21).

La insuficiencia renal es el proceso patológico con mayor repercusión clínica en la cinética de este medicamento, ya que la filtración glomerular es el principal determinante del Cl_{Van} . En pacientes con insuficiencia renal se produce un aumento notable en el $t_{1/2}$ y un acusado descenso en el clearance a medida que se deteriora el funcionalismo renal. Así en pacientes con insuficiencia renal crónica el valor del $t_{1/2}$ puede ser incluso de 6 - 7 días, y el volumen de distribución tiende a ser ligeramente más alto (21).

Las distintas técnicas de diálisis no afectan significativamente a la cinética de vancomicina, excepto porque suponen un incremento adicional en el clearance, cuya magnitud depende tanto de la técnica en sí misma como de las condiciones metodológicas en las que se utilice (21).

Cinética de distribución:

El modelo bicompartimental es el modelo que se ajusta a la distribución de vancomicina, debido a que se distribuye en el compartimiento central (A1), que comprende el espacio intravascular y los órganos altamente perfundidos y un compartimiento periférico (A2) constituido por tejidos pobremente perfundidos, tal como se muestra en la figura N° 5 (15).

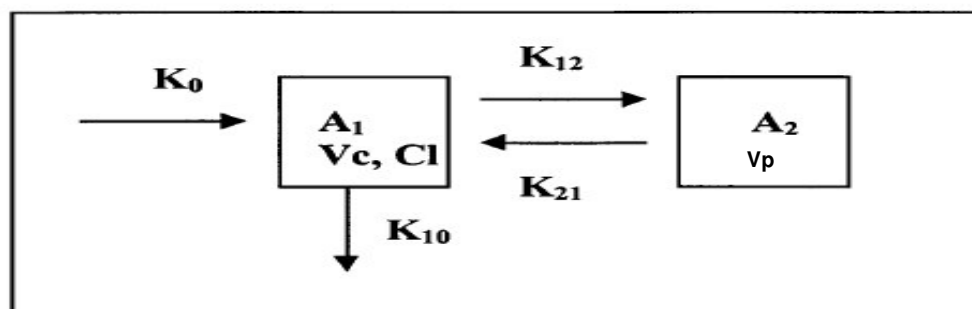


Figura N° 5. Esquema del modelo bicompartimental de vancomicina (15).

Donde: K_0 es la tasa de infusión, K_{10} es la constante de eliminación del compartimiento central, K_{12} es la constante de disposición del compartimiento central hacia el periférico, K_{21} la constante de disposición de periférico hacia el central, Cl el aclaramiento sistémico total, V_c el volumen del compartimiento central, V_p el volumen del compartimiento periférico; la suma de V_c y V_p es el volumen aparente de distribución (15).

En este sistema tras la administración intravenosa, la concentración en el compartimiento central disminuye rápidamente. Simultáneamente, la concentración en el compartimiento periférico aumenta progresivamente hasta alcanzar una meseta a partir de la cual las concentraciones comienzan a disminuir (34).

2.2.6. Administración y dosificación

Vancomicina se administra principalmente por vía endovenosa, generalmente de forma intermitente (Durante un periodo de tiempo limitado, en un plazo máximo de 2 horas y un volumen de líquido pequeño). Cuando la infusión intermitente no es factible se opta por la infusión continua, definida como la administración del medicamento en un tiempo asignado generalmente durante 24 horas (38).

- La dosificación habitual recomendada en adultos con función renal normal es de 500 mg de vancomicina cada 6 horas o 1 g cada 12 horas (38).
- En niños a partir de 1 mes de edad, se pueden administrar por vía intravenosa vancomicina 10 mg/kg cada 6 horas (38).
- En Neonatos y lactantes de hasta 1 mes de edad pueden recibir una dosis inicial de 15 mg/kg; esto es seguido por 10 mg/kg cada 12 horas en la primera semana de vida o por 10 mg/kg cada 8 horas en quienes tienen de 1 semana a 1 mes (38).

Administración en la insuficiencia renal: Los ajustes por insuficiencia renal se basan en una estimación del clearance de creatinina (Cl_{cr}), la cual refleja la velocidad de filtración glomerular. Para el cálculo de los requerimientos de

dosificación de vancomicina en pacientes con función renal reducida, se sugieren varios métodos, incluyendo nomogramas predictivos basados en métodos de Cl_{cr} y farmacocinéticos; sin embargo se prefiere la dosis individual en función de las concentraciones plasmáticas. The Sanford Guide 2013 (tabla N°5) recomienda las siguientes dosis en los pacientes con alteraciones de la función renal (38,39):

Tabla N° 5. Recomendaciones para el ajuste de dosis de vancomicina en pacientes con Insuficiencia renal según The Sanford Guide 2013 (39).

Ajuste por insuficiencia renal			Hemodiálisis, DPAC
Cl _{cr} , mL/min			
>50-90	10-50	< 10	
1 g c/12 h.	1 g c/24-96 h.	1g c/ 4-7 días	HEMO: Para concentración mínima de 15 - 20 µg/mL, administrar 15 mg/kg si la próxima diálisis es en 1 día; 25 mg/kg si la próxima diálisis es en 2 días; 35 mg/kg si la próxima diálisis es en 3 días
DPAC: Diálisis peritoneal ambulatoria continua. HEMO: Hemodiálisis.			

DPAC: Diálisis peritoneal ambulatoria continua, **HEMO:** Hemodiálisis.

Administración en insuficiencia hepática: No se recomienda ajuste de dosis pues los grados de disfunción hepática no afectan la farmacocinética de vancomicina (38).

Otras vías de administración: Vancomicina se administra por vía oral para el tratamiento de la enterocolitis por estafilococos, colitis asociada a antibióticos, y la colitis pseudo membranosa asociada con el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*

(38). Para casos de meningitis u otras infecciones del SNC, la vancomicina se administra por vía intratecal o intraventricular con el fin de asegurar concentraciones adecuadas en el fluido cerebroespinal. La vancomicina se ha aplicado por vía tópica, por inyección subconjuntival o intravítrea directamente al ojo y se ha administrado por vía inhalatoria y ha sido añadida a las soluciones de diálisis peritoneal (vía intraperitoneal) para el tratamiento de la peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria (38).

2.2.7. Indicaciones terapéuticas:

De manera general vancomicina está indicado para el tratamiento de infecciones graves causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, por ejemplo resistentes a beta - lactámicos (33).

Está indicado para los pacientes alérgicos a la penicilina, para los que no pueden recibir o que no han respondido a otros antibióticos, incluidas las penicilinas o cefalosporinas, y para las infecciones causadas por organismos sensibles a la vancomicina que son resistentes a otros fármacos antibióticos. Se recomienda su prescripción para casos específicos de (33):

- Bacteriemia, absceso cerebral, empiema subdural, absceso epidural espinal, artritis séptica, trombosis séptica de seno venoso cavernoso o dural, infecciones de la piel, infecciones cutáneas y de tejido blando, neumonía

adquirida en la comunidad (NAC) o neumonía intrahospitalaria (NIH) y enterocolitis por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (33).

- Infecciones asociadas a catéteres (33).
- Colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* (33).
- Tratamiento de la endocarditis causada por *Enterococcus* (cepas resistentes a la penicilina o pacientes incapaces de tolerar beta - lactamas), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Streptococcus viridans* y *Streptococcus bovis* en pacientes intolerantes a la penicilina o a la ceftriaxona (33).
- Meningitis asociada a *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (33).
- Osteomielitis por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, oxacilino resistente; *Enterococco spp* susceptible a vancomicina o resistente a penicilina y *Streptococo beta hemolítico* (33).
- Profilaxis contra: la endocarditis infecciosa, cirugía dental, oral o del tracto respiratorio superior, en pacientes que reciben diálisis peritoneal y hemodiálisis, profilaxis quirúrgica (perioperatoria) dentro de los 120 minutos previos a la incisión quirúrgica (33).
- Tratamiento empírico o tratamiento para un organismo sensible específico en: sepsis/shock séptico, y en pacientes con neutropenia febril (33).

2.2.8. Margen terapéutico de vancomicina

La terapia convencional con vancomicina se basa en el logro de *concentraciones máximas (pico)* de 30 - 40 µg/mL y *concentraciones mínimas (valle)* de 10 - 20 µg/mL, lo cual determina su margen terapéutico (40–42).

2.2.9. Reacciones adversas

Existen diversas formas de clasificar las reacciones adversas, entre ellas destacan las de mayor importancia posible de manifestarse durante su administración:

a) Reacciones relacionadas con la velocidad de perfusión

El uso intravenoso de vancomicina puede estar asociado con el llamado “*cuello rojo*” o “*síndrome del hombre-rojo*”, caracterizado por eritema, enrojecimiento, erupción en la cara y en el torso superior, algunas veces se produce hipotensión y shock. El efecto podría estar relacionado a la liberación de histamina que se relaciona cuando la infusión se da en menos de 30 minutos, por ello se sugiere administrar vancomicina durante 1 hora; incluso la administración concomitante con analgésicos aumenta la frecuencia de los eventos relacionados con la infusión intravenosa, ante ello se recomienda la monitorización de la presión arterial. La reacción puede tener lugar a los pocos minutos de iniciar la infusión o cerca de su finalización; estas erupciones en la piel se resuelven varias

horas después de la finalización de una infusión intravenosa (27,38).

b) Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir en aproximadamente el 5% de los pacientes e incluyen las erupciones cutáneas, fiebre y escalofríos. Rara vez, reacciones anafilácticas, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis y el síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (Denominado síndrome de DRESS por las siglas en inglés de *Drug Related Eosinophylia with Sistemic Symptoms*). También se han reportado neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis y eosinofilia reversibles (27,38).

c) Reacciones relacionadas con los niveles tóxicos del medicamento

La nefrotoxicidad se define como un descenso de al menos 20% del Cl_{cr} basal. Los estudios reportan que los pacientes que reciben altas dosis de vancomicina, terapia concomitante de aminoglucósidos y vancomicina o presentan insuficiencia renal preexistente, son los más propensos a experimentar nefrotoxicidad. La frecuencia de nefrotoxicidad disminuye con supervisión adecuada de las concentraciones plasmáticas y la función renal; asimismo la nefrotoxicidad se resuelve tras la interrupción de la vancomicina. También se incluyen casos

raros de nefritis intersticial, e insuficiencia renal. La ototoxicidad también se asocia con las dosis de vancomicina y es más probable en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas, con insuficiencia renal, pérdida de la audición preexistente, o que estén recibiendo tratamiento concomitante con otros agentes ototóxicos. La ototoxicidad puede progresar después de la retirada del fármaco y puede ser irreversible. La pérdida de audición puede ser precedida por el tinnitus, que debe considerarse como una señal para detener el tratamiento. Se ha informado durante la vigilancia post-comercialización de pacientes que recibieron vancomicina: ototoxicidad, vértigos, mareos y tinnitus; sin embargo no se establece una relación causal con la exposición de vancomicina (27,38).

d) Otras reacciones adversas:

Destacan entre otras reacciones adversas, las alteraciones gastrointestinales (Dolor abdominal, peritonitis, diarrea por *Clostridium difficile*, diarrea, flatulencia, náusea, enterocolitis, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas); musculares (dolor de espalda, mialgia); neurológicos (dolor de cabeza, neuropatía); oftálmicos (edema macular, lagrimeo); efectos sobre el sistema reproductivo (sangrado vaginal anormal); además de fatiga y fiebre. El clorhidrato de vancomicina es irritante, su uso intravenoso puede estar asociada con tromboflebitis, aunque esto puede ser minimizado a través de

la lenta infusión de soluciones diluidas, y mediante el uso de diferentes sitios de infusión. Finalmente la extravasación del fármaco puede causar necrosis de los tejidos (27,38).

2.2.10. Interacciones medicamentosas

Vancomicina al ser administrada con aminoglucósidos, piperacilina, colistina o anfotericina B, evidencia un aumento del efecto nefrotóxico, por ello debe considerarse el monitoreo o la modificación de la terapia; con ceftazidima la vancomicina muestra incompatibilidad in vitro, observándose precipitación debido al pH alcalino de la vancomicina relativa a la ceftazidima. La coadministración con dobutamina y dopamina en pacientes críticos, puede aumentar el clearance de vancomicina por incremento del gasto cardíaco, el flujo renal sanguíneo y por interacción con el sistema de transporte renal de aniones, aumentando la tasa de filtración glomerular y la secreción renal tubular; con gelatina enlazada, vancomicina es incompatible, resultando en una precipitación; con los bloqueantes neuromusculares, la vancomicina puede interactuar generando reacciones anafilácticas con eritema intenso (27).

2.2.11. Método de análisis de dosaje de vancomicina

Entre las técnicas más comunes para el análisis de fármacos en fluidos biológicos se mencionan al ensayo de polarización de fluorescencia (FPIA), inmunoenzimáticos (EMIT) y

turbidimétricos (PETINA). Existen otros métodos como el radioinmunoanálisis (RIA), la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), la cromatografía de gases (GC) o la cromatografía gas-líquido (GLC); sin embargo para la medición de antibióticos se recomiendan los métodos PETINA y EMIT. El EMIT es una técnica de inmunoanálisis enzimático homogéneo que se basa en la competencia entre el fármaco presente en la muestra y el fármaco marcado con la enzima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa por los sitios de unión al anticuerpo (3).

2.3. PACIENTE CRÍTICO

Es aquel paciente que ingresa a la UCI y que se encuentra gravemente enfermo con un proceso de inflamación que le genera una disfunción orgánica múltiple con alta mortalidad y que no puede mantener su homeostasis sin intervención médica (43), su ingreso a UCI puede ser por un problema grave de traumatismo, infección, cirugía mayor, lesión, enfermedad neurológica, hemorragia mayor, etc. La gravedad del paciente viene dado por el score de iso gravedad del sistema de clasificación “APACHE II” (ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION II).

2.3.1. Variaciones farmacocinéticas en el paciente crítico

En el paciente crítico se producen cambios fisiopatológicos que pueden alterar la farmacocinética de los medicamentos, sobre todo de los más hidrofílicos, estos cambios complican la predicción de las concentraciones séricas adecuadas. Básicamente, se producen alteraciones como: modificación de la absorción, aumento de volumen de distribución (V_d), alteración en la unión a proteínas, aumento o disminución del aclaramiento renal y la modificación del metabolismo (44).

a) Absorción

En el servicio de UCI la vía oral es poco usada, debido a la condición y el estado de salud del paciente, que es incapaz de deglutir una tableta o cápsula y de la disminución de la motilidad gastrointestinal, dicha disminución puede desarrollarse como resultado de la poca perfusión del intestino, sobre todo si el paciente está en terapia con medicamentos vasoconstrictores, lo que podría generar una biodisponibilidad menor de la deseada, es por ello que se prefiere la vía endovenosa para la administración de medicamentos y en especial para los antibióticos. Cuando un medicamento se administra por vía endovenosa, su biodisponibilidad es del 100% (45).

b) Volumen de distribución

El volumen de distribución (V_d) varía principalmente por la sepsis y en particular por el shock séptico, ambos procesos

se caracterizan por la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular que conduce al síndrome de fuga capilar que permite la extravasación de fluidos y proteínas desde el sistema circulatorio al espacio intersticial dando lugar a shock y edema masivo. Este fenómeno se ve reforzado por la presión oncótica causada por las proteínas del plasma que se filtraron a través de la fuga capilar. La pérdida de volumen intravascular requiere la administración de líquidos por vía intravenosa con el fin de mantener una presión suficiente para una normal irrigación a los demás órganos. La formación de edema y la administración de líquidos por vía intravenosa contribuyen a un gran aumento del agua corporal total, aumentando sustancialmente el volumen de distribución que afecta sobre todo a los antibióticos hidrofílicos. La importancia clínica de un aumento del V_d es relevante en aquellos medicamentos que tienen un V_d bajo (compuestos Beta-lactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos) porque genera concentraciones insuficientes (46).

c) Unión a proteínas

La unión a proteínas es una propiedad relevante de los medicamentos, ya que sólo la fracción libre ejerce actividad farmacológica y con ello puede lograrse la eficacia terapéutica o causar toxicidad. La albúmina es la proteína más importante para la unión con los medicamentos, en los pacientes críticos

generalmente se llega a niveles de hipoalbuminemia por debajo de 2.5 g/dL, con lo cual se ve afectado la acción de los antibióticos que tienen una proporción de unión a proteínas entre 85-90% (43).

Los bajos niveles de albúmina en el suero dan como resultado una mayor proporción de fármaco libre y por lo tanto se presentan altas concentraciones del antibiótico que podrían asegurar tasas óptimas de muerte bacteriana. Sin embargo, como la hipoalbuminemia se asocia generalmente con un mayor volumen de distribución de los antibióticos hidrofílicos, poco después de la administración del medicamento, la concentración va a diluirse por el aumento del agua corporal total y más rápidamente se elimina. Como tal la hipoalbuminemia puede contribuir en las concentraciones iniciales de carga, pero no mantiene las concentraciones suficientes en todo el intervalo de dosificación (44).

d) Metabolismo hepático

La Insuficiencia hepática a veces puede conducir a la acumulación de los antibióticos que se metabolizan a través de esta vía, reduciendo su eliminación. Por otra parte, la insuficiencia hepática se asocia con una reducción de la producción de proteínas que conduce a una hipoalbuminemia que a su vez afecta el volumen de distribución y la unión a proteínas de los antibióticos lipofílicos (44).

La actividad metabólica de las enzimas hepáticas también parece disminuir en pacientes con insuficiencia renal aguda, algunos modelos animales han demostrado variabilidad en la expresión del número de citocromos P 450, pero la información en humanos es todavía insuficiente (47).

e) Variación del clearance renal

- ***Aumento del clearance renal***

El aumento de la excreción de los metabolitos circulantes, toxinas, productos de desecho y medicamentos ocurre por un aumento del clearance renal que surge como consecuencia de la hiperfiltración glomerular. Recientemente, se fijó una tasa de filtración glomerular de 130 mL/min/1,73m², donde los valores por encima de este umbral se asociaron con concentraciones valle sub-terapéuticas. Como muchos antibióticos hidrofílicos son eliminados por filtración glomerular, es probable que el aumento clearance renal sea un importante covariable farmacocinética, además, como el clearance de los antibióticos es generalmente proporcional al clearance de creatinina (Cl_{cr}), Los pacientes con riesgo de concentraciones subterapéuticas por aumento del clearance renal son cada vez mayores. En el paciente crítico hay muchas condiciones clínicas que conducen a aumento del clearance renal incluyendo sepsis, trauma, lesiones por

quemadura, pancreatitis, trastornos autoinmunes, isquemia, y cirugía mayor. A menudo, estas condiciones también conducen a un aumento de volumen de distribución, proporcionando de este modo un factor adicional que contribuye potencialmente a concentraciones antimicrobianas insuficientes. La forma en que el aumento del clearance renal afecta la relación PK/PD del antibiótico depende de la base de sus características de eliminación. Para los antibióticos dependientes del tiempo, como los beta - lactámicos, es importante mantener concentraciones plasmáticas adecuadas en todo el intervalo de dosificación. Por lo tanto, tales agentes antibióticos son extremadamente vulnerables cuando ocurre un aumento del clearance renal. La infusión continua de antibióticos dependientes del tiempo se ha sugerido para maximizar la duración de tiempo en que las bacterias están expuestas a concentraciones antimicrobianas adecuadas, sobre todo en la presencia de infecciones por Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos. Por el contrario, la C_{max} no varía mucho por el aumento del clearance renal, basándose fundamentalmente en el aumento del V_d y no en su clearance. Por lo tanto la relevancia clínica del aumento del clearance renal sobre el ajuste de dosis de mantenimiento de antibióticos dependientes de la concentración, es bastante limitado. Sin

embargo, no debe olvidarse que estos fármacos pueden beneficiarse de mayores dosis de carga con el fin de compensar el aumento de V_d (48).

Para antibióticos dependientes de la concentración como las fluoroquinolonas y los glucopéptidos como la vancomicina, la relación ABC 0 - 24h/CMI es el índice de la relación PK/PD central. El impacto del aumento del clearance renal en la PK de estos antibióticos puede ser relevante para aquellos que son eliminados por vía renal, teniendo en cuenta que para estos agentes ABC 0 - 24 h está inversamente relacionada con el aclaramiento renal (49).

- ***Disminución del clearance renal***

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente en la UCI, en particular en el contexto de la sepsis. Una amplia gama de factores pueden desencadenar el desarrollo de IRA, en particular, debido al choque hemorrágico, séptico o cardiogénico (48).

La IRA se diagnostica sobre la base de cualquier aumento agudo de la concentración de creatinina en suero o plasma o la presencia de oligo-anuria. Como un gran número de antibióticos hidrofílicos se eliminan por vía renal, la IRA tiene una influencia importante en la farmacocinética antimicrobiana. Debido a que el clearance del antibiótico corresponde con Cl_{cr} , el impacto de IRA en las

concentraciones de antibióticos depende de la medida en que la función renal se deteriora. En pacientes con IRA leve o moderada el ajustes de la dosis para los antibióticos podrían ser necesaria para los valores de Cl_{cr} por debajo de 50 mL/min, aunque la necesidad de esta variará de acuerdo con la tolerabilidad y la seguridad del antibiótico (48).

2.3.2. Criterios de selección y uso de antibióticos

Los pacientes críticos incluidos en una UCI presentan varias disfunciones orgánicas debidas a su estado fisiopatológico. Su tratamiento requiere, además de medidas específicas de soporte vital, el uso de múltiples fármacos, entre los que se incluyen habitualmente los antibióticos. Aunque estos pacientes representan sólo el 5-10% de los pacientes hospitalizados, desde el punto de vista de las infecciones nosocomiales suponen un 25- 30%. En un hospital de España llegaron a un consenso sobre los criterios de uso de antibióticos en UCI, describiendo así estos 10 criterios (50):

- 1.- Utilizar antibióticos solo cuando existe la sospecha clínica o microbiológica de una infección.
- 2.- Obtener muestras de los tejidos infectados antes de iniciar un tratamiento con antibióticos.
- 3.-Elegir los antibióticos empíricos utilizando protocolos terapéuticos consensuados.

- 4.-Obtener una respuesta rápida del laboratorio de microbiología
- 5.-Seleccionar un tratamiento dirigido cuando se conozca la etiología de la infección.
- 6.- Monitorizar la eficacia del tratamiento.
- 7.- Vigilar la aparición de efectos secundarios o flora emergente multirresistente.
- 8.-Limitar la duración de tratamiento en función de la respuesta clínico microbiológica.
- 9.-Responsabilizar al médico intensivista del control, la vigilancia y el tratamiento de las infecciones.
- 10.-Corresponsabilizar a todo el equipo médico de la necesidad del cumplimiento de las normas de política de antibióticos.

Existen diversos consensos sobre el criterio de uso de antibióticos en UCI, pero todos apuntan por la terapia empírica según la sospecha clínica previa apoyada en el mapa microbiológico de cada UCI (51); por ello en el HNERM se toma en cuenta el Mapa microbiológico de la UCI para el uso de vancomicina en el paciente crítico, esto se basa en los ítems a, b y c:

a) Uso de antibióticos en el paciente crítico del HNERM.

En el “Informe de la Resistencia Antimicrobiana Programa de Control de Antibióticos - Unidad de Farmacología Clínica

(UFC)-HNERM-2010⁽⁵¹⁾ se determinó el servicio de UCI es donde más aislamiento de patógenos (40%) se realiza, tal como lo indica la figura N° 6.

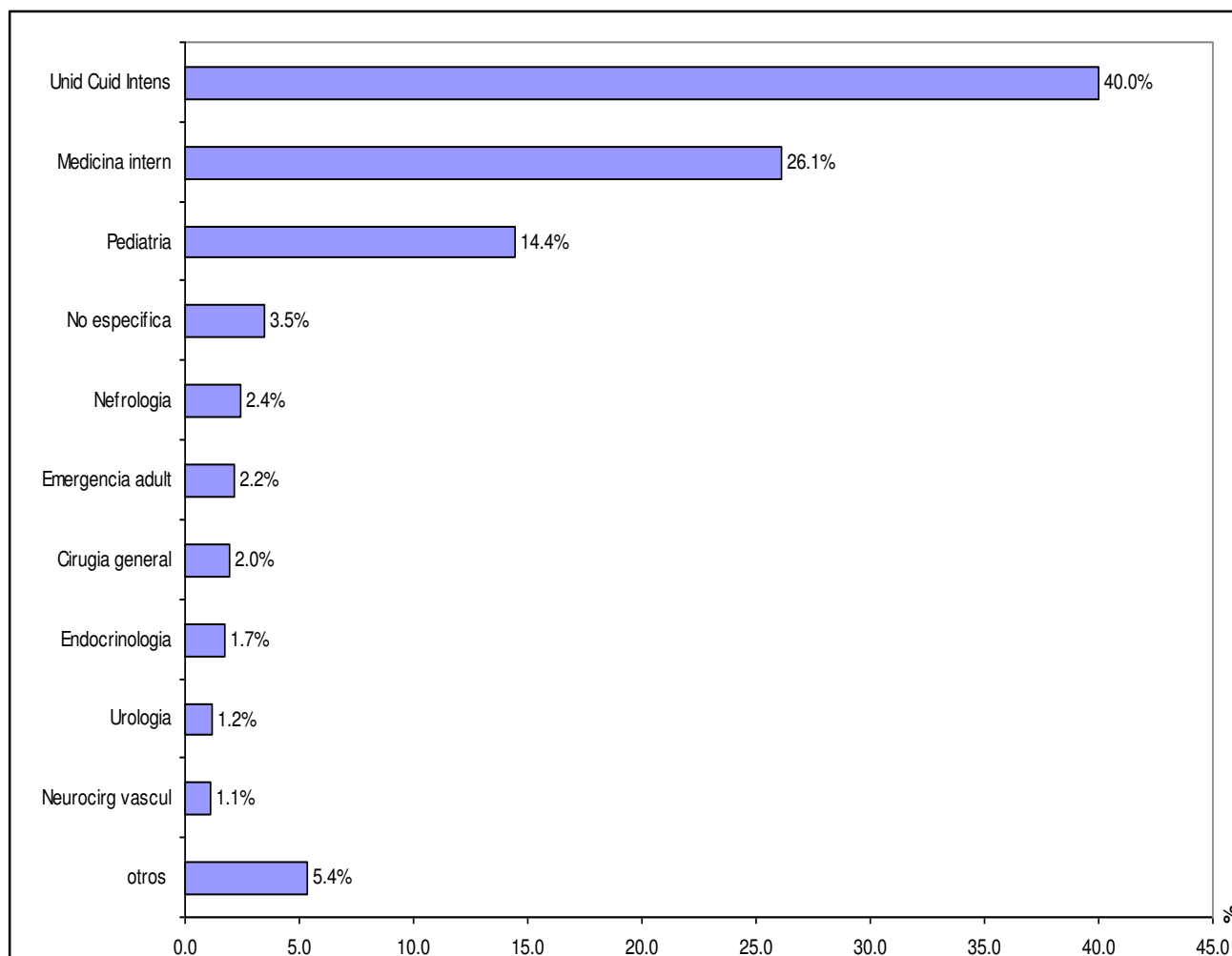


Figura N° 6. Frecuencia de aislamiento según servicios UFC - HNERM-2010 (51).

La figura N° 7 muestra que los patógenos más aislados en los servicios de UCI son el *Acinetobacter baumannii*, la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus*, asimismo en la figura N° 8 se describen las muestras donde se aísla *Staphylococcus aureus*.

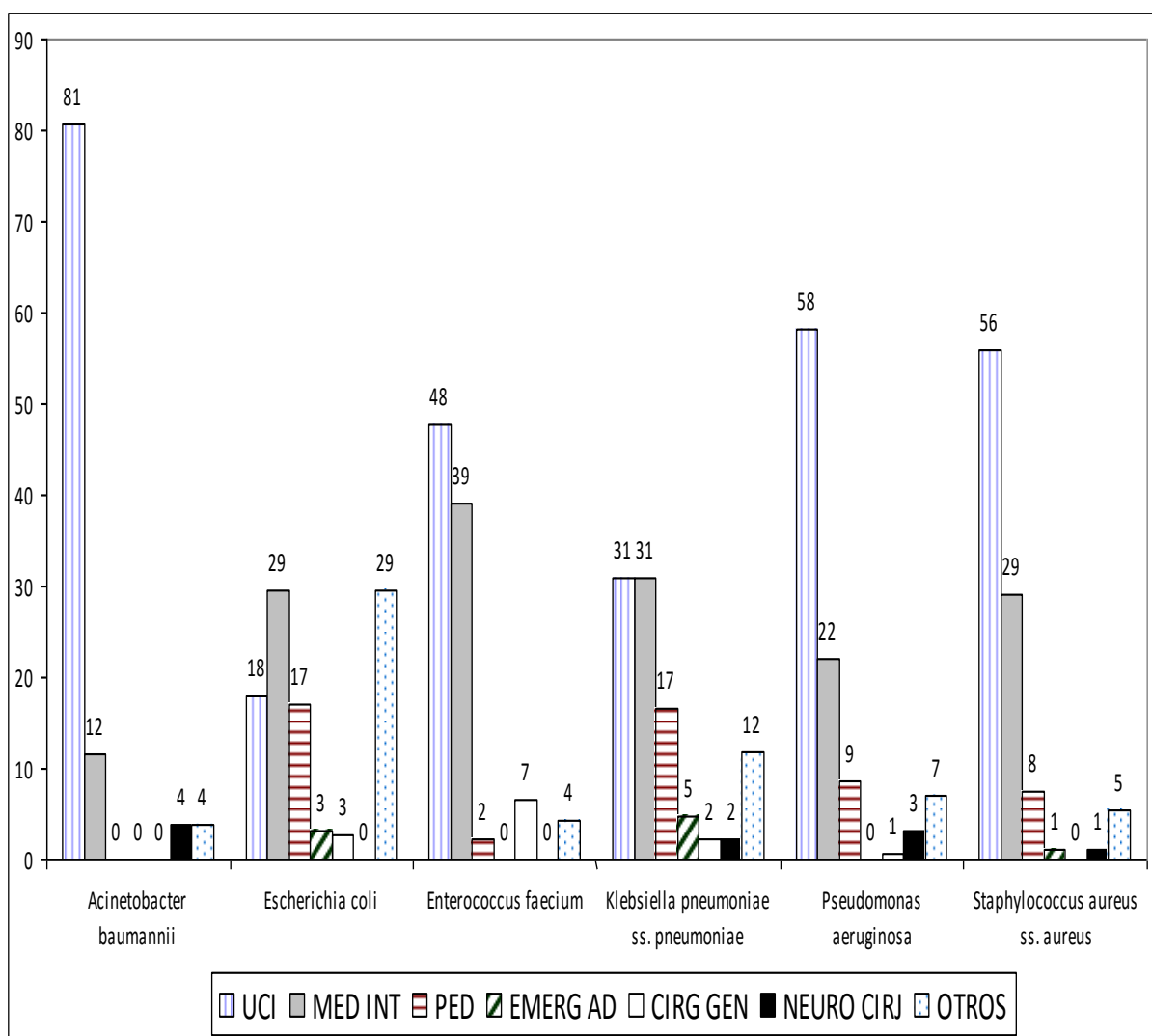


Figura N° 7. Frecuencia de distribución de aislamientos según tipo de servicio UFC - HNERM 2010 (51).

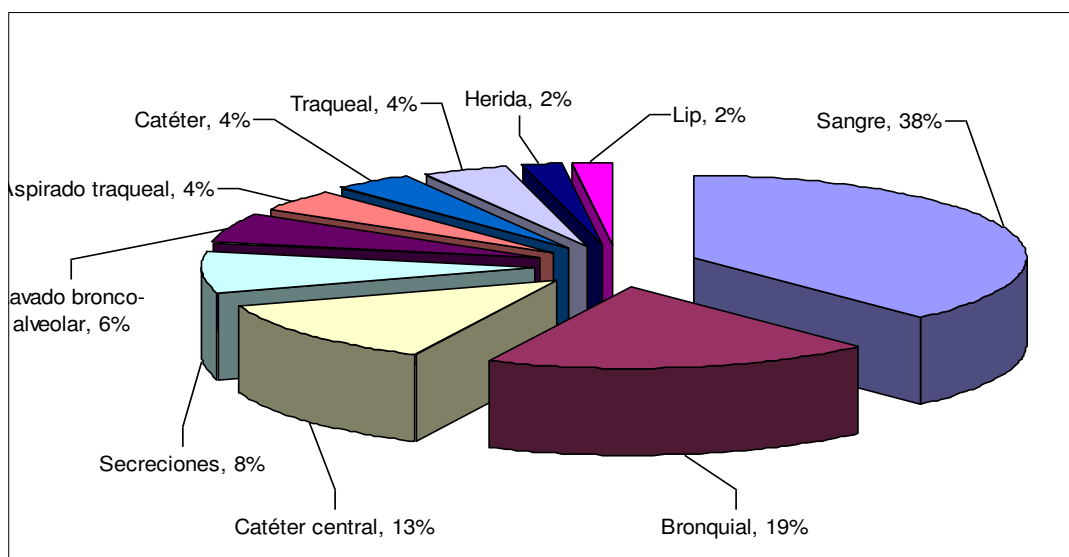


Figura N° 8. Aislamiento en UCI de *Staphylococcus aureus* por tipo de muestra UFC - HNERM-2010 (51).

En el estudio realizado en el 2014 Perales y Salazar (52) demuestran que el *Staphylococcus aureus* sigue siendo el patógeno más importante en UCI con 22 hemocultivos positivos (13.75%) durante el periodo del estudio, Al analizar el aislamiento de los 22 hemocultivos positivos a *Staphylococcus aureus* se determinó que en estas bacterias la sensibilidad a vancomicina, rifampicina, linezolid y daptomicina fue del 100%.

Tomando la información del 2010 de la UFC en cuanto al consumo de antibióticos según dosis diaria definida (DDD), se observó que colistina, cefepime, imipenem y vancomicina son los antibióticos más usados en UCI.

Tabla N° 6. Consumo de antibióticos en el HNERM-2010.

UFC HNERM 2010			UCI	MED INT	CIR GEN	HNERM
			TOTAL	TOTAL	TOTAL	TOTAL
ATC		DESCRIPCION	Nr. DDD per 100 bed-days	Nr. DDD per 100 bed-days	Nr. DDD per 100 bed-days	Nr. DDD per 100 bed-days
J01AA12	P	Tigeciclina 50 mg	9.20	0.05	0.15	0.41
J01CR01	P	Ampicillin and enzyme inhibitor (Parenteral)	0.00	0.00	0.00	0.00
J01CR01	P	Aminopenicilina/sulbactan 1G mg/200-500 mg	1.47	0.91	0.41	0.49
J01CR05	P	Piperacillin and enzyme inhibitor	5.68	2.35	1.22	0.97
J01DC02	P	Cefuroxime (Parenteral)	0.00	0.00	0.00	0.00
J01DD02	P	Ceftazidime	3.03	8.30	0.95	3.53
J01DD04	P	Ceftriaxone	7.16	20.16	7.20	8.36
J01DD01	P	Cefotaxima 0.5 g	0.00	0.01	0.00	0.01
J01DE01	P	Cefepime	17.00	2.41	0.31	1.63
J01DF01	P	Aztreonam	0.11	0.09	0.00	0.04
J01DH02	P	Meropenem	10.08	1.36	0.38	1.34
J01DH51	P	Imipenem and enzyme inhibitor	17.50	8.96	2.91	4.71
J01DH03	P	Ertapenem 1g	0.30	0.04	0.00	0.03
J01EE01	P	Sulfamethox. + trimethoprim (40:8, 80:16) (Parenteral)	3.65	0.15	0.12	0.37
J01MA02	O	Ciprofloxacin (Oral)	0.22	2.08	0.00	0.97
J01MA02	P	Ciprofloxacin (Parenteral)	2.41	5.95	6.81	3.46
J01MA12	P	Levofloxacin (Parenteral)	1.40	0.01	1.29	0.06
J01XA01	P	Vancomycin (Parenteral)	17.13	6.98	1.44	5.00
J01XD01	P	Metronidazole (Parenteral)	3.58	3.03	8.05	2.30
J01XX08	P	Linezolid (Parenteral)	2.46	0.09	0.00	0.16
J02AA01	P	Anfotericina B 50 mg p/inf.iv	3.34	0.10	0.23	0.49
J02AC01	P	Fluconazol 100 mg p/inf.IV	11.74	2.83	0.68	1.75
J02AC03	O	Voriconazol 200 mg	0.00	0.03	0.00	0.35
J02AC04	O	Posaconazol 40 mg/ml	0.00	0.03	0.00	0.85
J02AX04	P	Caspofungin 50 mg	4.28	0.13	0.00	0.29
J02AX04	P	Caspofungin 70 mg	0.44	0.00	0.00	0.05
J05AB01	P	Aciclovir 250 mg p/inf.iv	0.11	0.23	0.01	0.11
J05AB06	P	Ganciclovir 500 mg	0.46	0.24	0.00	0.20
J05AB14	O	Valganciclovir 450 mg	0.78	0.02	0.10	0.20
J01XB01	P	COLISTIN SULFOMETATO SODICO 150 MG (BASE)	73.128	19.0666667	3	149.308
		Suma de ML / DDD				

Fuente: Base de datos de la UFC-HNERM-2010 (51).

b) Uso de vancomicina en UCI

Vancomicina es un antibiótico ampliamente usado en la UCI, dado que *Staphylococcus aureus* es actualmente una de las causas fundamentales de infecciones nosocomiales, este patógeno generalmente es resistente a un gran número de antibióticos, y vancomicina es uno de los últimos recursos terapéuticos frente al mismo (8).

El empleo adecuado de este antibiótico puede afectar notablemente al pronóstico en los pacientes críticos. Así, diversos estudios han confirmado una mayor mortalidad en bacteriemias cuando el tratamiento antibiótico inicial es inadecuado, lo que significa que no cubre el patógeno confirmado posteriormente por hemocultivo (53). El impacto de esta resistencia en determinadas patologías como la sepsis ha sido analizado, confirmando su importancia en diversas situaciones clínicas. En un reciente estudio se ha analizado el uso de vancomicina para el tratamiento de la neumonía por MRSA asociada a ventilación mecánica en el entorno de UCI, destacándose la importancia de una adecuada y precoz selección del tratamiento antibiótico (8). Esta selección ha de estar basada en alcanzar las concentraciones adecuadas en el lugar de infección y no llegar a dosis tóxicas, para ello el HNERM cuenta con un protocolo que da las pautas específicas para el uso de clorhidrato de vancomicina inyectable 500 mg (anexo N°1), que es aplicado para todos los servicios y por ende en la UCI I.

c) Requisitos indispensables para el uso de vancomicina en el HNERM (54)

- Evidencia clínica de infección moderada a severa.
- Previo al inicio del tratamiento realizar hemocultivo seriado (mínimo 02), hacer una recolección de otras muestras sospechosas para tinción Gram y cultivos.

- Debe contarse con los informes preliminares de los cultivos dentro de las primeras 72 horas, y de acuerdo a ello, establecer un tratamiento definitivo.
- Evaluar que el aislamiento de la bacteria no sea contaminación o colonización.
- En lo posible debe contarse con más de un cultivo positivo.

Con concentraciones de vancomicina alrededor de 15 µg/mL en el estado estacionario se puede alcanzar el objetivo terapéutico. De acuerdo a la información disponible, solo un 6,5 y 23% de los pacientes tratados con una dosis convencional de vancomicina (en forma de infusión intermitente y continua, respectivamente) alcanzarían concentraciones séricas “a priori” adecuadas para ese tipo de gérmenes, y más del 40% tendrían concentraciones inadecuadas incluso en presencia de una cepa susceptible al antibiótico (53). Recientemente se ha indicado que la existencia de concentraciones mínimas inferiores a 10 µg/mL en la primera semana de tratamiento con vancomicina podría favorecer la aparición de cepas tipo VISA, lo que reafirma los riesgos derivados de una infra dosificación (55).

III. METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO DE ESTUDIO

El diseño corresponde a un estudio de tipo observacional, cuasi experimental y prospectivo.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO

3.2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes del servicio de la UCI I del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

3.2.2. MUESTRA DE ESTUDIO

78 pacientes fueron admitidos en la UCI I del HNERM durante los meses de febrero a mayo del 2014 (anexo N°2), estos pacientes fueron tratados con clorhidrato de vancomicina vía endovenosa y solo 38 cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales constituyeron la muestra de estudio. En el anexo N°3 se indican los motivos por los cuales se excluyó al resto de pacientes.

El programa de monitorización de medicamentos mediante la determinación de la concentración sérica es un proceso rutinario establecido en el HNERM, por lo que no fue necesario obtener el consentimiento informado de los pacientes para la toma de muestra sanguínea; cumpliéndose las normas establecidas por el Comité de Ética del HNERM.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes hospitalizados, a quienes se les administró clorhidrato de vancomicina vía endovenosa de manera regular y alcanzaron el estado estacionario (mayor a cinco vidas medias).

Criterios de exclusión:

- Pacientes a quienes se les suspendió la administración de clorhidrato de vancomicina antes de alcanzar el estado estacionario.
- Pacientes sometidos a hemodiálisis.

3.3. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS

3.3.1. MATERIALES:

- a) Historia clínica:** Documento médico-legal, que surge del contacto entre el médico tratante y el paciente, de donde se recolectaron los datos del paciente, la anamnesis y el plan de trabajo: tratamiento farmacológico, resultados de las pruebas clínicas de laboratorio, orden médica para el dosaje, etc.
- b) Formato N° 001-UFC (anexo N°4):** Documento requerido por la Unidad de Farmacología Clínica para la interconsulta y la autorización del dosaje de vancomicina, dicho formato tiene que ser llenado y firmado por el médico intensivista de turno.

- c) Formato N°003-UFC (anexo N° 5):** Es el documento en el cual se especifican los datos e indicaciones necesarias para la toma de muestra por parte del personal de enfermería; así también se recogen datos de los medicamentos concomitantes y pruebas de laboratorio.
- d) Ficha de recolección de datos - FRD (anexo N°6):** Es el documento empleado para anotar toda la información del paciente; en esta ficha se puede observar datos como: edad, sexo, peso, talla, motivo de ingreso, valores de albúmina, creatinina, úrea, datos de terapia con vancomicina (fechas, dosis), terapia concomitante, resultados clínicos, exámenes de laboratorio y resultados del dosaje.
- e) Tubos vacutainer®:** Tubo de polietileno tereftalato (PET) de 5mL de capacidad cerrado al vacío con tapa de color amarilla, no contiene agentes anticoagulantes y en su fondo interior presenta un gel de tipo monómero transparente que no altera las condiciones normales de la sangre, este gel sedimentado en forma de pico de flauta proporciona una barrera entre el coágulo y el suero que se forma a partir de la centrifugación de la muestra de sangre.
- f) Tubos viales de plástico:** Tubos de plástico de 2 mL, usados para la conservación del suero.
- g) Útiles de escritorio:** lapiceros, lápices, cuadernos, corrector, fólderes y hojas bond.

3.3.2. REACTIVOS:

El kit de reactivos para el enzimoimmunoensayo homogéneo:

Syva® Emit®2000 Vancomicycn Assay, conformado por:

- a) Reactivo 1, enzima:** Vancomicina marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PDH] bacteriana (0.21 U/mL); tampón HEPES, albúmina de suero bovino, conservantes y estabilizadores.
- b) Reactivo 2, anticuerpo/sustrato:** Anticuerpos contra la vancomicina (27 µg/mL), albúmina de suero bovino, G6P (44 mM), NAD (36 mM), conservantes y estabilizadores.

Los reactivos 1 y 2 se suministran como un grupo emparejado.

- c) Estándar de vancomicina: Syva® Emit®2000 Vancomicycn Assay:** Muestras de vancomicina de concentraciones conocidas para la elaboración de la curva de calibración. El kit consta de diferentes concentraciones: 0 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL, 30 µg/mL, 50 µg/mL.

- d) Muestra control de calibración: Syva® Emit®2000 Vancomicycn Assay (0-50 µg/mL):** Constituido por dos controles de vancomicina de concentraciones conocidas por el personal encargado del análisis, los cuales determinaron la validez de los resultados, a partir de una curva de calibración ya determinada, las instrucciones para el uso del kit se describen en el anexo N° 7.

3.3.3. EQUIPOS:

a) Equipo para la detección de fármacos y drogas de abuso:

Marca Siemens-modelo Sistema Viva-E. El sistema usa los reactivos EMIT® de Syva®. El sistema Viva-E® combina un menú completo para el análisis, monitorización de fármacos (drogas de abuso, inmunosupresores) y validación de muestras en un solo analizador de sobremesa, además cuenta con el software WinTox® Data Manager.



Figura N° 9. Equipo marca Siemens y modelo Sistema Viva-E.

b) Centrifuga: Marca *CENTRA* y modelo *GP 8*, con capacidad de 40 tubos por turno.



Figura N° 10. Centrifuga CENTRA y modelo GP 8.

c) Refrigerador: Marca Samsung usado para la conservación de la muestra con un intervalo de temperatura entre -20 a 4 °C.

3.4. PROCEDIMIENTO

a) Ingreso del paciente a UCI I

- El paciente es referido a UCI I desde los servicios de emergencia o de hospitalización del HNERM.
- En el Servicio de UCI I se realiza la nota de ingreso, se admite y se asigna una cama para su internamiento.
- El médico intensivista, evalúa al paciente crítico, dependiendo su estado de infección, estado respiratorio, estado cardiaco o neurológico.
- El médico intensivista prescribe el tratamiento farmacológico y las acciones de soporte vital (ventilación asistida, hidratación, nutrición, etc).

b) Prescripción de vancomicina

- De acuerdo a la impresión diagnóstica y a las indicaciones de uso de vancomicina el anexo N°1, el médico intensivista decide el inicio de la terapia.

c) Administración de vancomicina

- El personal de enfermería, administra el medicamento mediante infusión intermitente en un intervalo de tiempo de 30 a 60 minutos.

d) Pruebas de laboratorio

- El médico intensivista en la visita diaria solicita pruebas de laboratorio, todas estas pruebas fueron realizadas por el Laboratorio de Hormonas del HNERM y los resultados fueron archivados en la historia clínica de cada paciente, de donde se obtuvieron los datos de albúmina, creatinina, hemocultivo y cualquier otro dato de importancia para el desarrollo de la tesis. Se eligió los resultados de las pruebas de laboratorio que fueron realizadas el mismo día del dosaje de vancomicina.

e) Selección de pacientes:

- Se revisaron diariamente las historias clínicas de la UCI I, para identificar la prescripción de vancomicina.
- Se seleccionó a los pacientes a quienes se les prescribió y administró vancomicina* de forma regular (cada 6, 8, 12 ó 24

horas al día) y alcanzaron el estado estacionario (cinco vidas medias como mínimo).

** La dosis prescrita se realizó según el criterio del médico tratante.*

f) Toma de muestra para el dosaje de vancomicina:

- Para la toma de muestra de sangre; se realizó la interconsulta a la UFC mediante el formato N° 001-UFC (previamente llenado y firmado por el médico intensivista tratante).
- La UFC proporcionó el formato N°003-UFC y el tubo vacutainer® de tapa amarilla, identificados con el nombre y número de registro asignado para cada paciente.
- Se procedió al llenado del FRD y a la toma de muestra realizada por el personal de enfermería.
- La muestra de sangre se tomó del brazo contrario a la administración del fármaco y se realizó treinta minutos antes de la próxima dosis de vancomicina.
- Se extrajo 5 mL de sangre en el tubo vacutainer para la muestra final.
- Se dejó reposar la muestra por un espacio de 30 minutos hasta su posterior procesamiento.

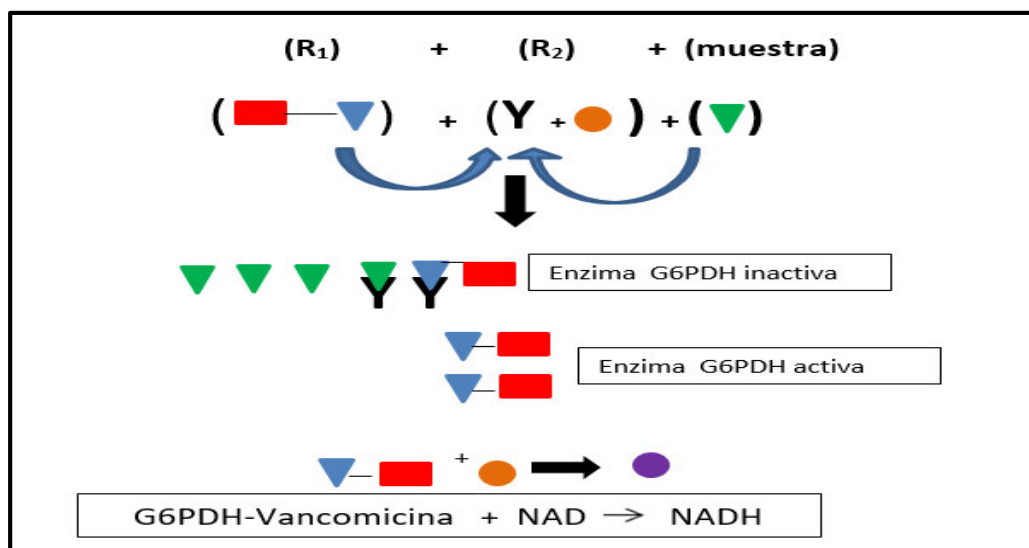
g) Procesamiento de la muestra

- La muestra y el formato N°003-UFC fueron registrados en el Laboratorio de Hormonas del HNERM.

- Se centrifugó la muestra en el mismo tubo vacutainer a 3500 RPM por 5 minutos para separar el suero del paquete globular.
- Se tomaron 2 mL aproximadamente de suero sobrenadante en un tubo vial de plástico, previamente rotulado con el número de registro del paciente.
- Las muestras se conservaron en refrigeración entre 2-4 °C (para evitar la degradación del analito) hasta ser analizadas en el mismo día de la toma de muestra; de no ser analizadas el mismo día se conservaron a una temperatura de congelación de -20°C por un tiempo máximo de 72 horas.

h) Cuantificación de los niveles séricos.

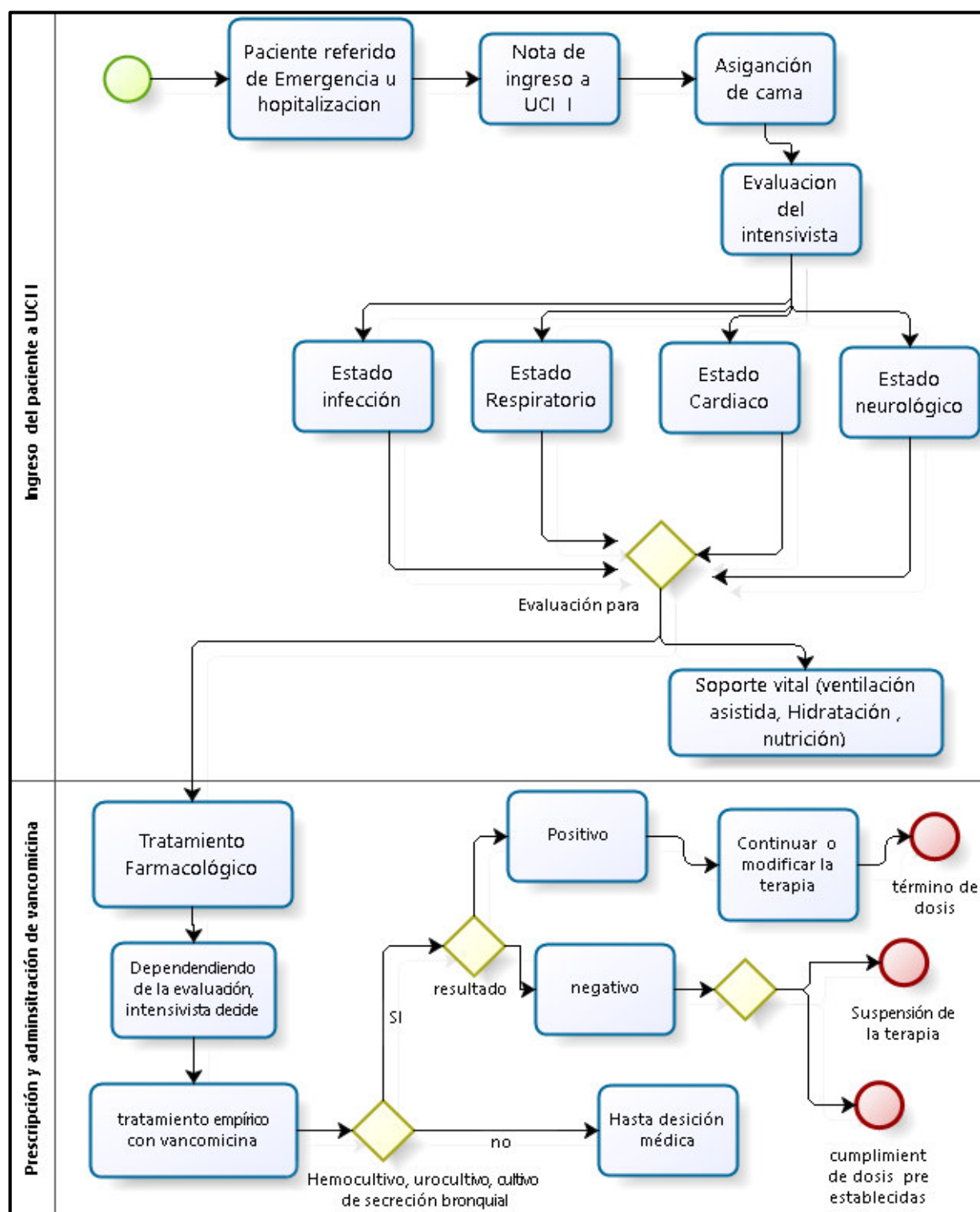
- Se procedió a calibrar el equipo de análisis.
- Se añadieron a la muestra los reactivos 1 y 2 y se cuantificó a una longitud de onda de 340 nm en el equipo de marca Siemens-modelo Sistema Viva-E, el esquema de la reacción se describe en la figura N° 11.
- Los resultados de los niveles séricos de vancomicina fueron emitidos en µg/mL.
- El Laboratorio de Hormonas emitió los resultados a UFC mediante el anexo N°8 y luego fueron enviados a UCI I, donde el médico intensivista tratante procedió a la lectura del dosaje y al archivo en la historia clínica.



Fuente: Elaboración propia.

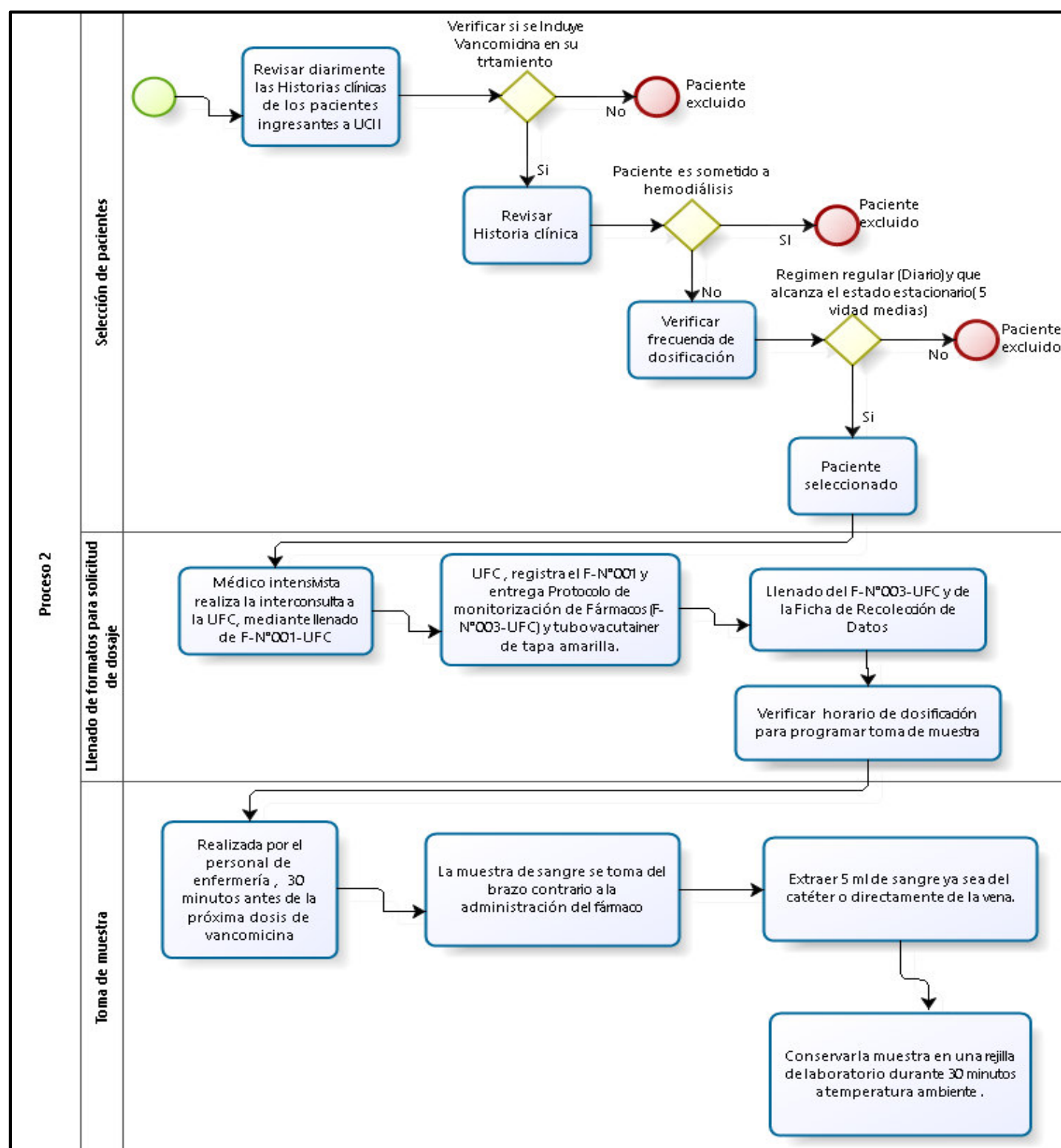
Figura N° 11. Esquema de la reacción.

1. La muestra de vancomicina (▼) obtenida se mezcla con el reactivo 1 que contiene: vancomicina marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PDH] (■ — ▼).
2. A esta mezcla se añade el reactivo 2 que está formado por anticuerpos contra la vancomicina (Y) más la coenzima dinucleótido de nicotinamida y adenina [NAD] (●).
3. La vancomicina de la muestra ▼ y la marcada con G6PDH ■ — ▼ compiten por los sitios de unión al anticuerpo Y.
4. La acción de la enzima G6PDH ligada a vancomicina se inactiva cuando se une al anticuerpo, es por ello que cuando la concentración de vancomicina en la muestra es baja, la enzima G6PDH ligada a vancomicina se une altamente a los anticuerpos (inactivándose) dejando una menor cantidad de enzima G6PDH ligada a vancomicina libre (activa), esta enzima G6PDH ligada y libre (enzima activa) convierte la NAD oxidada ● en NADH ● originando un cambio de absorbancia que se mide espectrofotométricamente, es por este mecanismo que la concentración de la muestra se mide en términos de actividad enzimática.



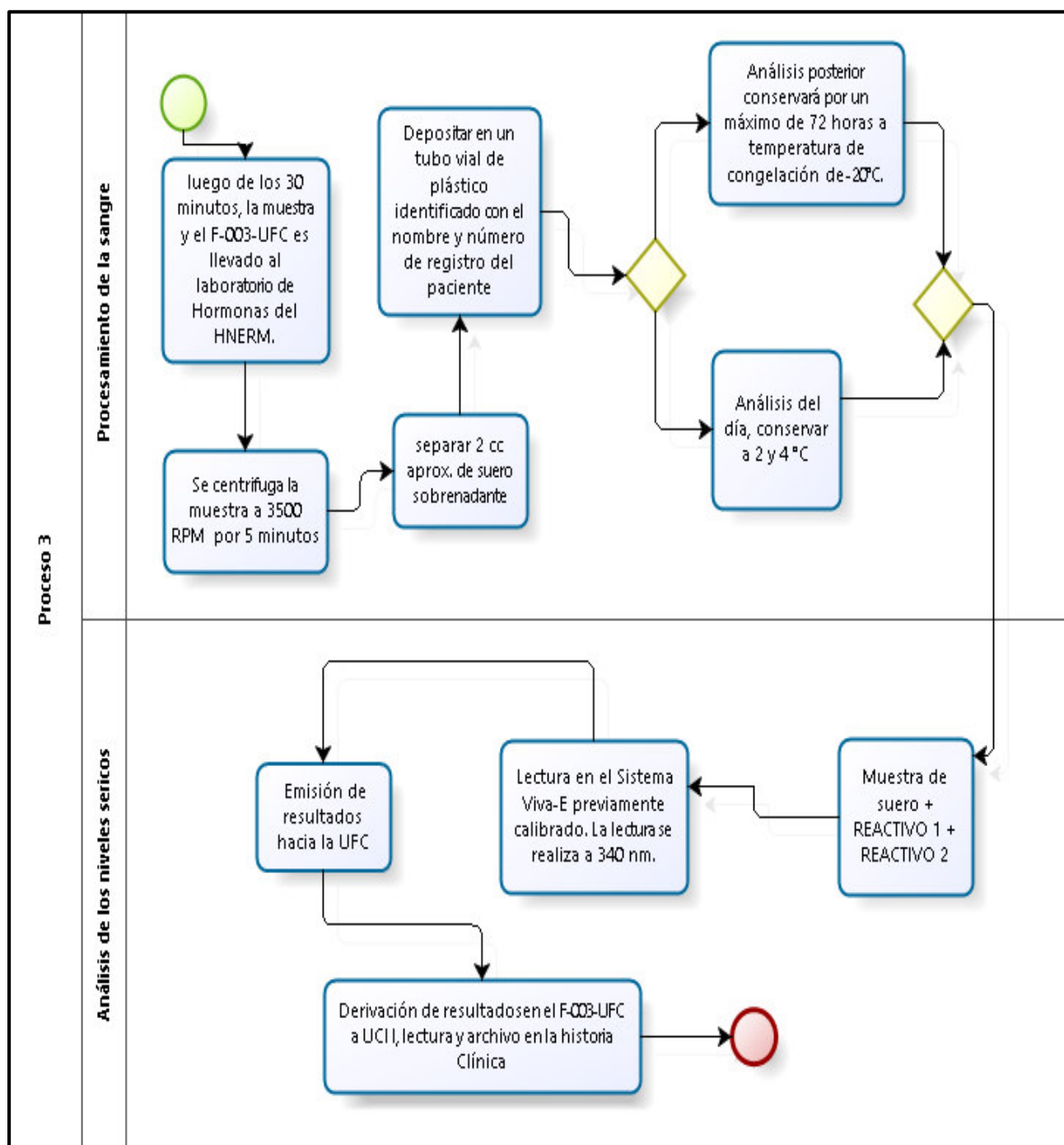
Fuente: Elaboración propia

Figura N° 12. Diagrama de flujo de ingreso del paciente a UCI I y administración de vancomicina.



Fuente: Elaboración propia.

Figura N° 13. Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes y toma de muestra.



Fuente: Elaboración propia.

Figura N° 14. Diagrama de flujo del procesamiento de sangre y cuantificación de los niveles séricos.

3.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

La descripción del análisis estadístico de los datos se detalla en el anexo N° 9.

Variables de estudio:

- **Variables independientes:** Peso corporal, clearance de creatinina, albúmina, dosis administrada.
- **Variable dependiente:** concentración sérica de vancomicina.

Para la presentación de resultados se aplicaron las siguientes pruebas estadísticas:

- a) Estadísticos de posición o de tendencia central: Promedio, desviación estándar.
- b) Pruebas estadísticas, se aplicaron las siguientes pruebas no paramétricas:
 - Kolmogorov-Smirnov.
 - Prueba de Man Whitney.
 - Correlación de Spearman.
- c) Software estadístico utilizado: Se hizo uso del paquete estadístico SPSS versión 15.0 para el análisis descriptivo y correlacional de las variables, debido a que las fórmulas estadísticas son más exactas, fáciles de aplicar y por su compatibilidad con el programa Excel.

IV. RESULTADOS

I.-DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Se analizó una muestra de 38 pacientes adultos entre varones y mujeres, describiendo los datos demográficos en las figuras N° 15 y N° 16.

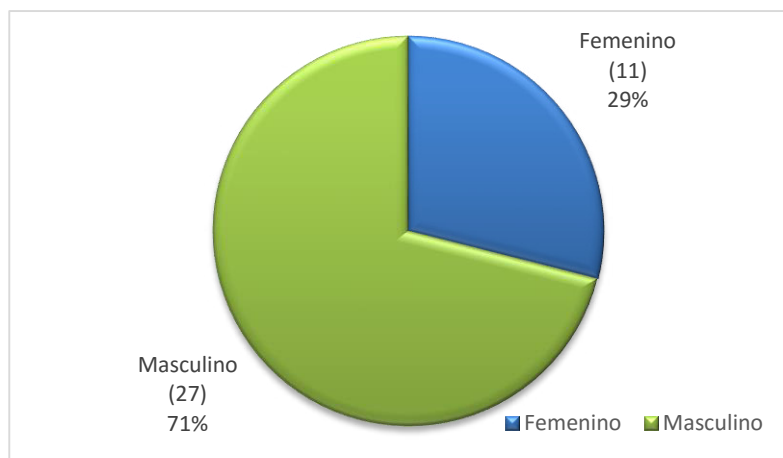


Figura N° 15. Distribución de pacientes según género.

El rango de edad fluctuó entre los 18 a 92 años de edad, con un promedio de 62.8 años. El 50% de los pacientes fue clasificado como adulto mayor, seguido por el 45 % de pacientes adultos y solo un 5 % de adultos jóvenes.

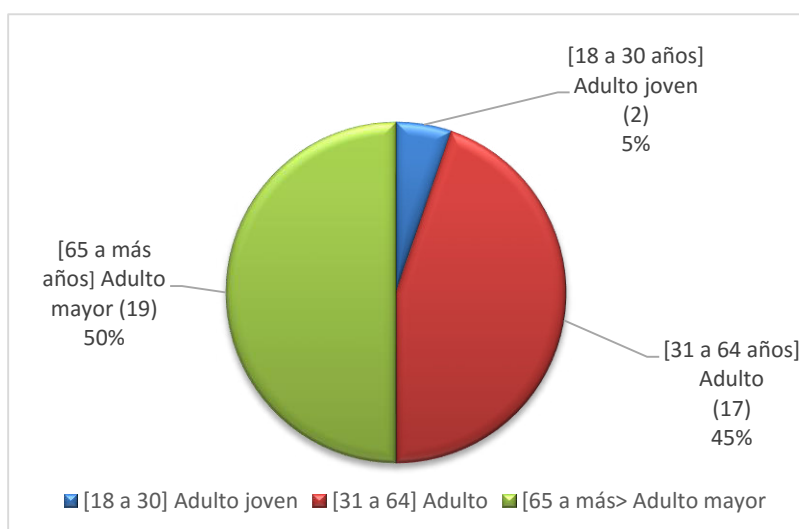


Figura N° 16. Distribución de pacientes según clasificación etaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En la tabla N° 7 se muestra que el rango de peso corporal fluctuó entre 47 y 90 kg, con un promedio de 68,19 Kg; del total de pacientes el 44.7 % presentó un peso corporal en el rango 60 y 70 Kg.

Tabla N° 7. Rango de peso corporal de los pacientes.

Escala de valor	Peso corporal	
	Frecuencia	Porcentaje (%)
<menor a 59 kg]	3	7,9
[60 a 70 kg>	17	44,7
[70 a 80 kg>	9	23,7
[80 kg a más>	9	23,7
Total	38	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla N° 8 se muestra la talla de los pacientes, que fluctuó en el rango de 1.48 m y 1.92 m con una media de 1.64 m, observándose que el 52.6 % se encontró en el rango entre 1.61 a 1.70 m; y solo un 5.3 % en el rango de 1.81 m a más.

Tabla N° 8. Distribución de la talla de los pacientes.

Talla (m)	Frecuencia	Porcentaje (%)
menor a 1,60>	7	18,4
[1,61 a 1,70>	20	52,6
[1,71 a 1,80>	9	23,7
[1,81 a más	2	5,3
Total	38	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla N° 9 muestra los resultados del índice de masa corporal (IMC), clasificados según la OMS. El rango varía entre 20.83 a 34.29. Se observa variabilidad del IMC, en la cual el 47 % de los pacientes tuvo una clasificación como normal, el 45% se encontró en la clasificación pre obeso y solo un 8% es obeso tipo I.

Tabla N° 9. Distribución del índice de masa corporal (IMC).

Clasificación según la OMS para el estado nutricional	Escala de valor	IMC	
		Frecuencia	%
Infra peso	< 15.99		
Delgadez severa	<16.00	0	
Delgadez moderada	16.00-16.99	0	
Delgadez no muy pronunciada	17.00-18.49	0	
Normal	18.5-24.99	18	47
Sobrepeso	≥25.00		
Pre obeso	25.00-29.99	17	45
Obeso	≥30.00		
Obeso tipo I	30.00-34.99	3	8
Obeso tipo II	35.00-39.99	0	
Obeso tipo III	>40.00	0	
Total		38	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

II.-DATOS CLÍNICOS DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

La ficha de recolección de datos (FRD), incluyó valores de creatinina, albúmina y dosis administrada. Todos estos datos fueron obtenidos el mismo día del dosaje para el 100% de los pacientes en estudio. Los resultados han sido tabulados y descritos según los rangos de referencia para el nivel óptimo establecido por el laboratorio clínico del HNERM, determinándose tres categorías: por debajo de este nivel como “bajo”, “óptimo” y por encima como

“elevado”. La tabla N° 10, muestra los valores de creatinina, que fueron seleccionados por género, debido a la diferencia entre sus rangos óptimos. El 40.74 % de pacientes varones mostraron niveles óptimos de creatinina, mientras que en las mujeres fue del 72.72%.

Tabla N° 10. Distribución de los resultados de creatinina.

Nivel en varones	Bajo	Óptimo	Elevado
Rango (mg/dL)	<0.6	0.6 - 1.1	>1.11
n° de pacientes	14	11	2
Porcentaje (%)	51.85	40.74	7.41
Nivel en mujeres	Bajo	Óptimo	Elevado
Rango (mg/dL)	<0.15	0.15 - 0.8	>0.8
n° de pacientes	1	8	2
Porcentaje (%)	9.09	72.72	18.18

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla N°11 se muestra que el 87 % (n=33) de los pacientes presentó clearance de creatinina mayor a 50 mL/min.

Tabla N° 11. Distribución de los resultados de clearance de creatinina según los rangos establecidos por The Sanford Guide 2013 (40).

Rango (mL/min)	<10	10 - 50	>50
n° de pacientes	0	5	33
Porcentaje %	0	13	87

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla N°12 se observa que el 89.47% de pacientes presentaron valores por debajo del nivel óptimo, el 7.89% niveles óptimos y un 2.63% niveles por encima de lo establecido.

Tabla N° 12. Distribución de los resultados de albúmina.

Nivel	Bajo	Óptimo	Elevado
Rango (g/dL)	<3.2	3.2 - 4.8	>4.8
n° de pacientes	34	3	1
Porcentaje (%)	89.47	7.89	2.63

Fuente: Ficha de recolección de datos.

III.-DESCRIPCIÓN DEL USO DE VANCOMICINA EN LA MUESTRA DE ESTUDIO

En la tabla N° 13 y figura N° 17 se describe el motivo de prescripción de vancomicina según impresión diagnóstica del médico intensivista al ingreso de los pacientes al servicio de UCI I, mostrando los mayores porcentajes para los casos de NIH (44 %), tratamiento empírico inicial (25.5 %) y sepsis (18 %).

Tabla N° 13. Impresión diagnóstica para la prescripción de vancomicina.

Impresión diagnóstica para la prescripción de vancomicina	Frecuencia	Porcentaje (%)
N.I.H	17	44
N.A.V	2	5
Neutropenia febril	2	5
Peritonitis	1	2.5
Sepsis	7	18
Tto. empírico inicial	9	25.5
Total	38	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

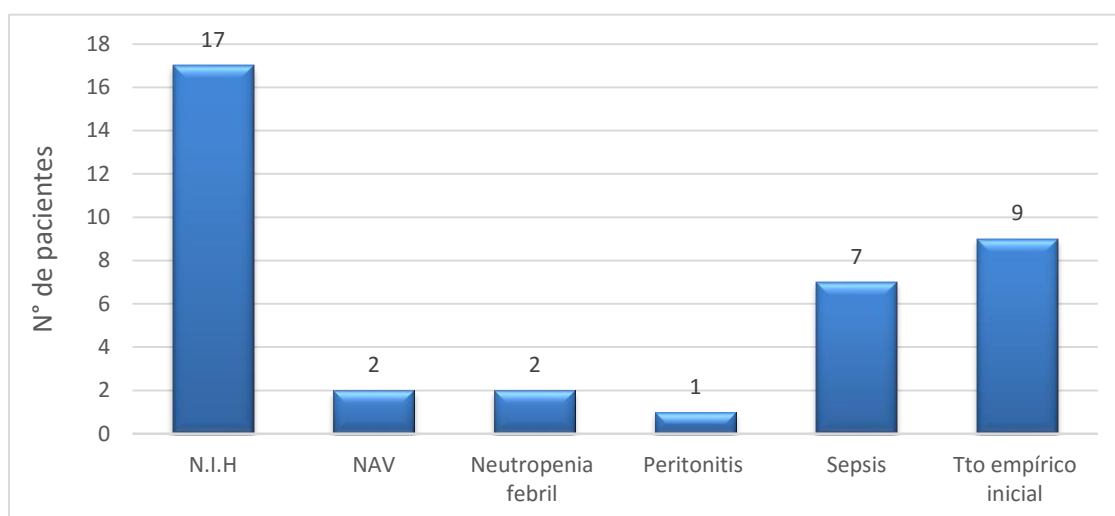


Figura N° 17. Impresión diagnóstica para la prescripción de vancomicina.

En la tabla N° 14 y figura N° 18 se describen las dosis diarias acumuladas de la prescripción de vancomicina, mostrando el mayor porcentaje para la dosis de 2 g en un 67 % (n= 25).

Tabla N° 14. Distribución de la dosis diaria acumulada de vancomicina.

Dosis diaria acumulada de vancomicina	Frecuencia	Porcentaje (%)
1g	3	7
1.5g	10	26
2g	25	67
Total	38	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

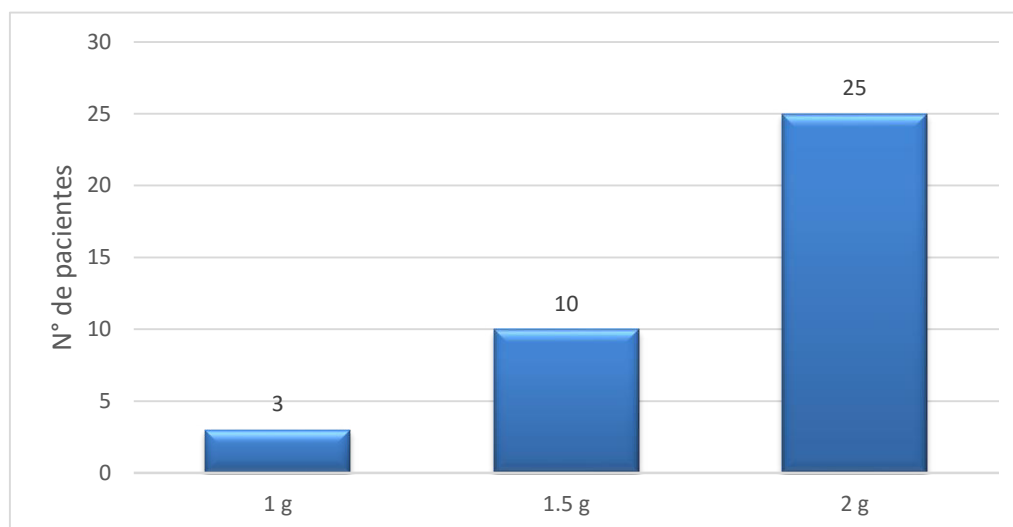


Figura N° 18. Dosis diaria acumulada de vancomicina.

En la tabla N° 15 y figura N° 19 se describen las frecuencias de administración de vancomicina, siendo la administración cada 12 horas en el 80 % de pacientes.

Tabla N° 15. Frecuencia de administración de vancomicina.

Frecuencia de administración de vancomicina	Frecuencia	Porcentaje (%)
12h	30	80
6h	4	10
8h	2	5
24h	2	5
Total	38	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

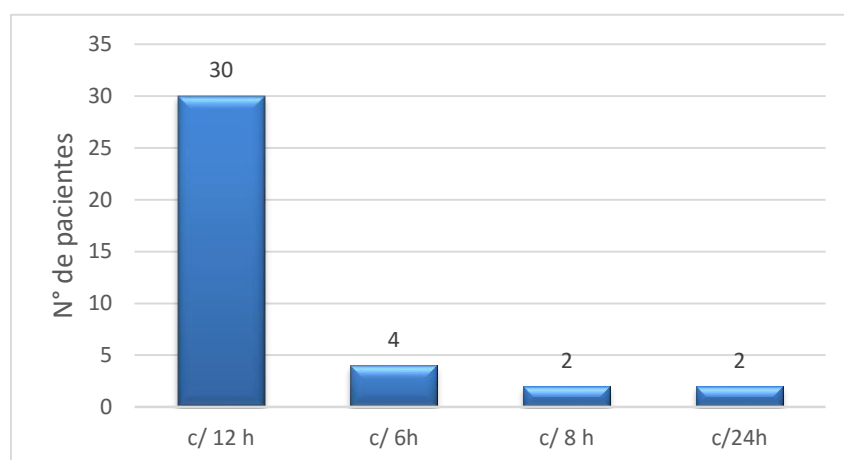


Figura N° 19. Frecuencia de administración de vancomicina.

En la tabla N° 16, se observa que el 80 % de pacientes recibió 1 g de vancomicina cada 12 horas.

Tabla N° 16. Dosis y frecuencia administrada de vancomicina.

Frecuencia de administración	Concentración de vancomicina administrada			Frecuencia	Porcentaje (%)
	500 mg	750 mg	1 g		
6 h	4	0	0	4	10
8 h	2	0	0	2	5
12 h	1	8	21	30	80
24 h	0	0	2	2	5
Frecuencia	7	8	23	38	----
Porcentaje (%)	18	21	61	----	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla N° 17, se observa que las impresiones diagnósticas con mayor porcentaje fueron: NIH, tratamiento empírico inicial y sepsis, administrándose una dosis diaria de 2g para 13, 7 y 4 pacientes respectivamente.

Tabla N° 17. Cuadro de contingencia dosis recibida – Impresión diagnóstica.

Dosis de vancomicina en 24h	Impresión Diagnóstica						Total
	N.I.H	NAV	Neutropenia febril	Peritonitis	Sepsis	Tto. Empírico inicial	
1.00 g	1	0	1	0	0	1	3
1.50 g	3	1	0	1	3	2	10
2.00 g	13	1	1	0	4	6	25
Total	17	2	2	1	7	9	38

Fuente: Ficha de recolección de datos.

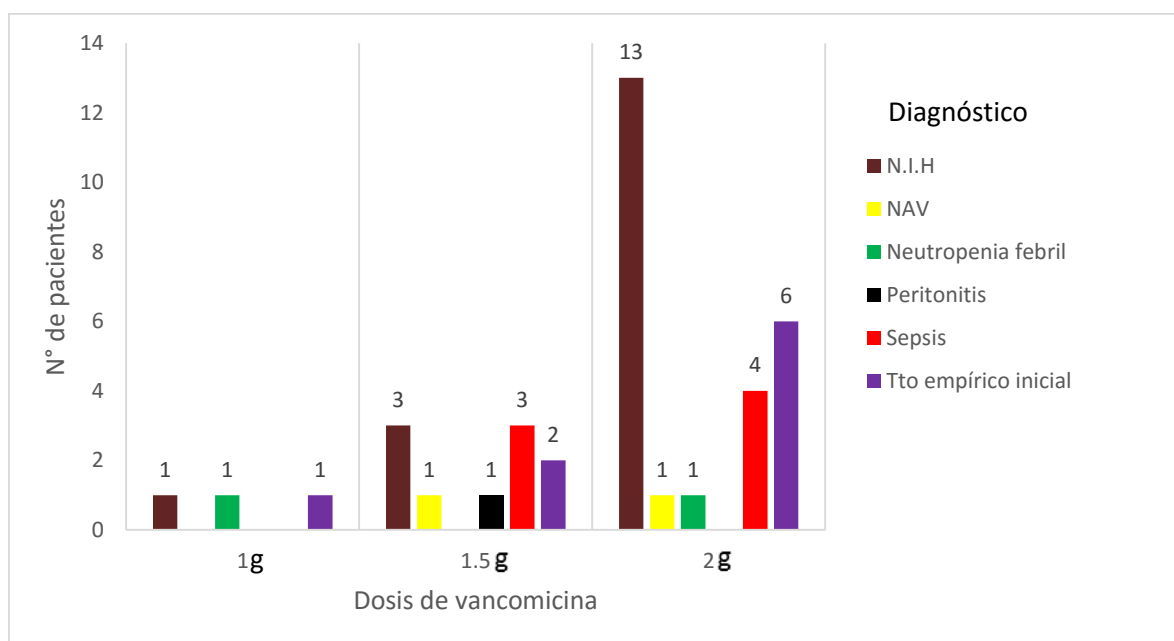


Figura N° 20. Dosis diaria acumulada de vancomicina vs. diagnóstico.

La tabla N° 18 muestra que 42% (n=16) de pacientes fueron dosados el tercer día de iniciado el tratamiento con vancomicina, seguido del 21% (n=8) y 15 % (n = 6) que fueron dosados en el cuarto y segundo día de iniciado el tratamiento respectivamente.

Tabla N° 18. Días de tratamiento con vancomicina antes del dosaje.

Días de tratamiento con vancomicina antes del dosaje	Frecuencia	Porcentaje (%)
1	1	3.8
2	6	15
3	16	42
4	8	21
5	2	2.8
6	3	7.8
8	1	3.8
9	1	3.8
TOTAL	38	100

Fuente: Ficha de recolección de datos.

IV.-CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VANCOMICINA

La tabla N° 19, muestra la distribución de las concentraciones séricas de vancomicina, tomando como referencia para la determinación del nivel óptimo los rangos establecidos por The Sanford Guide 2013. De los 38 pacientes a quienes se les determinó la concentración sérica de vancomicina en el nivel valle, 68 % de presentó concentraciones séricas en el nivel subterapéutico en un rango de 2.4 a 14 µg/mL; 16% concentraciones séricas óptimas en un rango de 15 a 20 µg/mL y 16% concentraciones séricas en el nivel tóxico en el rango de 21 a 38.7 µg/mL. Se aplicó la prueba de Mann-Whitney y se obtuvo un valor de $p < 0.05$.

Tabla N° 19. Distribución de las concentraciones séricas de vancomicina.

Nivel	Subterapéutico	Óptimo	Tóxico
Rango (µg/mL)	<14	15-20	>21
n° de pacientes	26	6	6
Porcentaje (%)	68	16	16

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla N° 20, muestra los valores de tendencia central de los 38 pacientes en general.

Tabla N° 20. Resumen de variables epidemiológicas según género.

Variables epidemiológicas	Mujeres	Varones
n (%)	11 (29)	27 (71)
Edad (años) X ± DS (rango)	62.09 ± 24.13 (18 - 92)	63.11 ± 13.18 (41 - 84)
Talla (m) X ± DS (rango)	1.57 ± 0.07 (1.48 - 1.70)	1.67 ± 0.07 (1.56 - 1.92)
Peso corporal (Kg) X ± DS (rango)	62.59 ± 8.87 (47 - 80)	72.18 ± 8.84 (55 - 90)
IMC (kg/m²) X ± DS (rango)	25.26 ± 3.43 (20.83 - 31.96)	25.90 ± 3.25 (20.96 - 34.29)
Creatinina (mg/dl) X ± DS (rango)	0.44 ± 0.31 (0.02 - 0.99)	0.71 ± 0.35 (0.27 - 1.71)
Clcr (mL/min) X ± DS (rango)	161.79 ± 117.1 (34 - 373.48)	135.19 ± 68.31 (43.50 - 313.03)
Albúmina (g/dl) X ± DS (rango)	2.57 ± 0.44 (1.60 - 3.20)	2.73 ± 0.90 (1.80 - 6.70)
Dosaje (µg/mL) X ± DS (rango)	14.63 ± 11.61 (2.50 - 38.70)	11.81 ± 7.58 (2.40 - 35.90)

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla N° 21. Resumen de valores de tendencia central de los datos.

Estadístico	Edad (años)	Talla (m)	Peso (Kg)	IMC	Creatinina (mg/dL)	Clcr (mL/min)	Albúmina (g/dL)	Dosaje de Vancomicina
Min	18	1.48	47	20.83	0.02	34.00	1.6	2.4
Max	92	1.92	90	34.29	1.71	373.48	6.7	38.7
Moda	63	1.7	80	27.68	1.03	-	2.7	8.4
Mediana	64.5	1.65	68.95	25.44	0.54	118.89	2.6	9.45
Promedio	62.73	1.64	69.52	25.72	0.64	142.89	2.70	12.53
Desv. Std.	16.72	0.08	9.78	3.27	0.36	84.47	0.80	8.86
N	38	38	38	38	38	38	38	38

Fuente: Ficha de recolección de datos.

V.-CORRELACION DE RESULTADOS

En la tabla N° 22, se observan los coeficientes de correlación de Spearman (Rho) y su significancia estadística donde se determinó la existencia de correlación entre la concentración sérica de vancomicina con los niveles de albúmina y el clearance de creatinina, por otro lado no se halló correlación entre las concentraciones séricas de vancomicina con el peso corporal y la dosis administrada. Para las variables donde no se halló correlación, los diagramas de dispersión y los cuadros de análisis se observan en el anexo N° 10. Debido a la dispersión de los datos y la posible influencia en la correlación. Se realizó un análisis exploratorio de normalidad y se hizo la correlación de todos los datos (anexo N° 11) para observar aquellos datos atípicos que podrían generar una incorrecta correlación, y se procedió a retirarlos; al generar el nuevo análisis

exploratorio de normalidad y realizar una nueva correlación (anexo N° 12) se confirmó que los datos atípicos no influyen en los resultados finales de la correlación.

Tabla N° 22. Coeficiente de correlación de Spearman entre las variables independientes y la variable dependiente.

Variable dependiente	Variables independientes	Coeficiente de correlación (Rho)	p-valor	Significancia
Concentración sérica de vancomicina (n=38)	Peso corporal	-0.076	0.650	no significativo
	Clearance de creatinina	-0.428	0.007**	significativo
	Albúmina	-0.453	0.004**	significativo
	Dosis	-0.213	0.199	no significativo

*La correlación es significativa al nivel $p < 0.05^{**}$*

Fuente: Elaboración propia.

En las figuras N° 21 y N° 22 se observan los diagramas de dispersión que se generan de las correlaciones entre las concentraciones séricas de vancomicina con albumina y con Cl_{cr} , respectivamente.

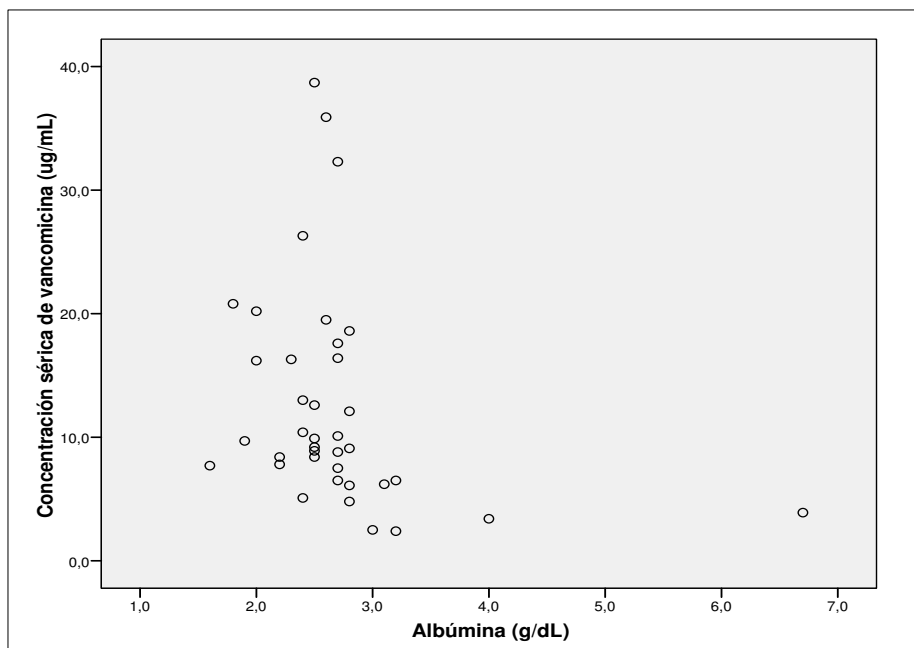


Figura N° 21. Diagrama de dispersión albumina vs. concentración sérica de vancomicina.

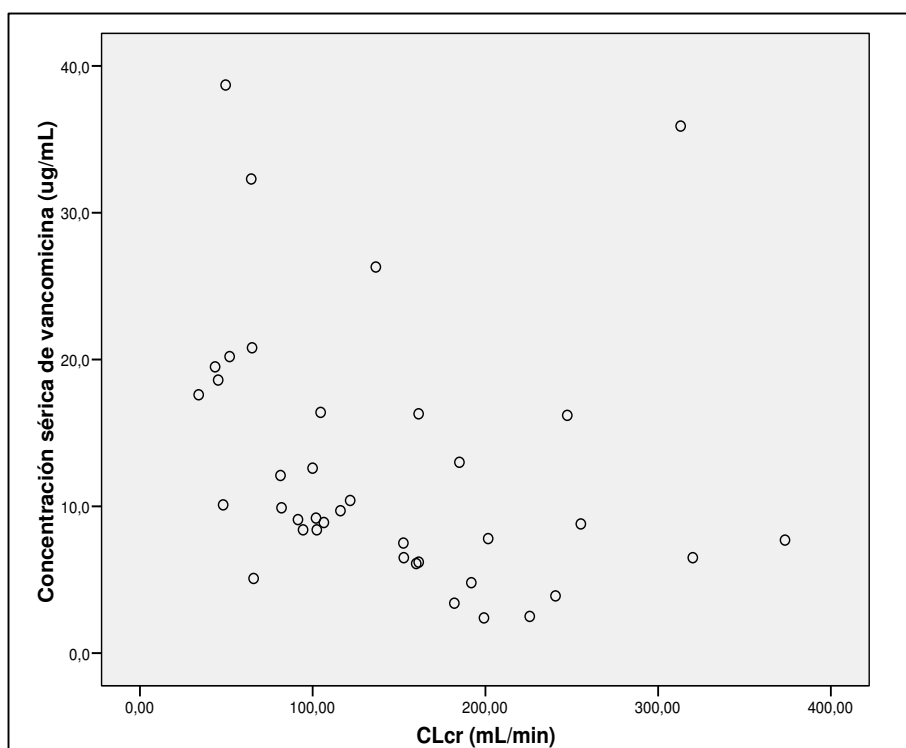


Figura N° 22. Diagrama de dispersión clearance de creatinina vs. concentración sérica de vancomicina.

V. DISCUSIÓN

El paciente crítico presenta condiciones metabólicas y orgánicas que pueden afectar a los procesos farmacocinéticos modificando la concentración sérica de los medicamentos, tal como lo demuestra Escobar et al (4) que describe la existencia de condiciones propias del paciente en estado crítico que pueden alterar la respuesta terapéutica esperada, debido a cambios en la farmacocinética. Es por ello que se recurre a la monitorización de medicamentos mediante la determinación de sus concentraciones séricas, las cuales requieren de una interpretación personalizada para la toma de decisiones clínicas (56).

El objetivo principal de la tesis fue determinar las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes del servicio de la UCI I del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y correlacionar los resultados obtenidos con el peso corporal, clearance de creatinina, albumina y dosis administrada. Durante el periodo de estudio ingresaron 78 pacientes al servicio de UCI I del HNERM a quienes se les prescribió vancomicina como parte del tratamiento farmacológico; de esta población solo el 48.8 % (n=38) cumplió con los criterios de inclusión y exclusión; el resto de pacientes no fueron considerados principalmente a que recibieron dosis irregulares de vancomicina (40%) y se les suspendió el antibiótico en estudio antes de alcanzar el estado estacionario (33%).

De la muestra de estudio, 71% (n=27) fueron varones y 29% (n=11) mujeres con un promedio de edad de 62.73 ± 16.72 años; el 50% (n=19) de pacientes fueron clasificados como adulto mayor con más de 65 años, según la clasificación de la OMS. Estas características epidemiológicas y demográficas son similares a lo

reportado por Revilla et al (21) y Chung et al (57), quienes confirman el mayor ingreso de la población adulta y del género masculino a UCI.

Dentro de los rangos de pesos corporales de los pacientes se resalta que el 44.7% se encontró dentro del rango de 60 a 70 Kg; el promedio de peso corporal en las mujeres y los varones fue de 62.59 kg \pm 8.87 y 72.18 Kg \pm 8.84 respectivamente. Gómez et al⁽¹⁾, también observaron promedios de pesos similares para mujeres y varones de 60.1 Kg \pm 15.9 y 75.4 Kg \pm 12.2 respectivamente.

El 52,6% (n=20) de pacientes se encontró en el intervalo de talla de 1.61 m a 1.70 m, se clasificó el IMC según la OMS y se observó que 53% presento valores de IMC mayores a 25 que corresponde a la clasificación de sobrepeso.

Es importante conocer los valores de pesos corporales e IMC debido a la influencia de la obesidad en el comportamiento farmacocinético de vancomicina, el aumento del tejido adiposo y de la masa muscular; además del aumento de la masa corporal se asocian con un incremento de ciertas proteínas circulantes en plasma, lo que alteraría la concentración libre de vancomicina en sangre. Asimismo cuanto mayor es el grado de sobrepeso aumenta el volumen de distribución y el clearance de vancomicina (1,58).

Se tomaron los valores de los niveles de creatinina y albúmina, debido a la influencia de estos marcadores bioquímicos en la farmacocinética de los medicamentos y en especial de la vancomicina dado su depuración renal y alta unión a proteínas, además que la creatinina sérica es un requisito para el cálculo del Cl_{cr} según la fórmula de Cockcroft – Gault (40).

En los pacientes críticos debido al proceso agudo de la sepsis se presentan valores elevados de Cl_{cr} , Campassi et al (59), afirman que con frecuencia los pacientes críticos desarrollan un patrón cardiovascular hiperdinámico como consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica y un alto gasto cardíaco que podría estar asociado con un aumento de la perfusión en diferentes órganos, incluyendo los riñones, de esta manera, podrían producirse aumentos en la tasa de filtración glomerular, este fenómeno se conoce como hiperfiltración renal, o aclaramiento renal aumentado que podría generar un descenso en las concentraciones plasmáticas de medicamentos (59). Luego de la fase aguda estos pacientes experimentan nefrotoxicidad tal como lo describe Cano et al (60), que mencionan que la nefrotoxicidad puede ser común entre los pacientes de UCI que reciben antibióticos de amplio espectro que incluyen vancomicina (61). En los pacientes del estudio se observó valores de creatinina donde sólo el 7.41% (n=2) de varones y el 18.18 % (n=2) de mujeres presentaron valores elevados de creatinina mientras que el 87% del total de pacientes presentó valores de Cl_{cr} mayor a 50 ml/min. Cabe mencionar que tanto la creatinina y el cálculo del clearance de creatinina renal son frecuentemente usados en los servicios de UCI como predictores de la función renal; sin embargo esto no se debe tomar como únicos criterios para estimar apropiadamente la función renal y menos en los pacientes críticos dado su estado metabólico cambiante. Por ello que el aumento del Cl_{cr} se debe considerar al inicio de la terapia para tomar una decisión clínica (60).

El 89.47% (n=34) alcanzó niveles bajos de albúmina y 2.63%(n=1) alcanzó un nivel elevado, clínicamente la mayoría de pacientes presentó cuadros de

hipoalbuminemia, una condición común en pacientes críticos, lo cual origina la disminución de presión oncótica plasmática que contribuye a la extravasación de líquidos y a la dilución antibiótica (62).

La principal impresión diagnóstica al ingreso del paciente a UCI I fue Neumonía Intrahospitalaria por lo cual se le prescribió vancomicina como tratamiento empírico inicial antes de disponer de información completa de cultivo microbiológico, marcadores bioquímicos, etc.

El *Staphylococcus aureus* es una de las bacterias causante de la NIH y sepsis que presenta mayor incidencia de infecciones intrahospitalarias en el servicio de UCI del HNERM tal como lo demuestra el Informe de la Resistencia Antimicrobiana del Programa de Control de Antibióticos - UFC-HNERM-2010” (51).

El régimen de administración de vancomicina alcanzó la dosis diaria máxima de 2 gramos resaltando que el 55% del total de pacientes recibió 1 gramo cada 12 horas, lo que concuerda con las dosis usuales de 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas y/o la recomendación alternativa de 15 a 20 mg /Kg/dosis cada 8 a 12 horas recomendadas por UpToDate (42). Todas las dosis prescritas en los pacientes no fueron ajustadas según el peso real ni los valores de creatinina, mientras que Gastón et al (63), sustentan que la mejor manera para lograr minimizar la toxicidad y la resistencia bacteriana se consigue mediante una dosis agresiva y empírica basada en la función renal y el peso corporal adaptando la terapia a los valores de la CMI y monitoreando las concentraciones de vancomicina y creatinina (63).

El dosaje de vancomicina se realizó en el Laboratorio de Hormonas del HNERM empleando el equipo marca Siemens-modelo: sistema Viva-E, y se cuantifico la concentración sérica de vancomicina mediante la técnica de enzimoimmunoensayo debido a su disponibilidad en el laboratorio, dicha técnica presenta como ventaja el ser altamente sensible, de fácil automatización y ser un método de amplia utilización en laboratorios de rutina para la monitorización de medicamentos (64).

La toma de muestra de la vancomicina se realizó en el nivel valle una vez que el medicamento se encontró en el estado estacionario. Para el presente estudio, el tiempo para alcanzar el estado estacionario se calculó para cada paciente multiplicando por 5 el tiempo de vida media de eliminación del medicamento. Se tomó la muestra en el nivel valle debido a que es útil como sustituto del ABC y generalmente se considera que las concentraciones séricas a este nivel es el método más preciso y práctico para monitorizar la vancomicina (42). The Sanford Guide 2013 recomienda alcanzar concentraciones séricas en el nivel valle entre 15 a 20 µg/mL, para asegurar la penetración de la vancomicina en el lugar de la infección así como los resultados clínicos para infecciones complicadas (por ejemplo, bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía adquirida en el hospital causada por *Staphylococcus aureus*) (39). La American Thoracic Society (ATS) y las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomiendan tanto para la NIH como para la meningitis concentraciones en el nivel valle entre 15 a 20 µg/mL. No se recomienda concentraciones valle por encima de 20 ug/mL debido a un posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad (42,65).

Tomando como referencia lo recomendado por la The Sanford Guide 2013, se determinó que 68% (n=26) de los pacientes presento niveles subterapéuticos por debajo de 15 µg/mL, 16 % (n=6) alcanzó niveles óptimos, y 16 % (n=6) niveles tóxicos por encima de 20 µg/mL. La condición del paciente crítico, que presenta disfunción orgánica sumada a las interacciones medicamentosas y otras intervenciones terapéuticas que afectan la farmacocinética del antibiótico, podría explicar que la vancomicina no alcance los niveles recomendados tal como lo demuestra los resultados del estudio. Además de las variaciones que ocurren en el contenido extracelular, la modificación de la función renal o hepática posiblemente afecten la distribución del fármaco, principalmente aumentando el volumen de distribución y el clearance renal, lo que conlleva a que no se alcance el objetivo terapéutico a partir de las dosis administradas (62). De hecho, los antibióticos hidrofílicos exhiben un Vd limitado al espacio extracelular y sus concentraciones plasmáticas e intersticiales pueden disminuir drásticamente debido a la extravasación de fluidos al espacio intersticial. La presencia de un estado edematoso, la abundante terapia con fluidos intravenosos, nutrición parenteral, exudado peritoneal, etc, desempeñan un papel importante en la alteración de la distribución de los antibióticos. Por tanto se deben de considerar dosis más altas para la mayoría de los antibióticos hidrofílicos (62), asimismo la sepsis, puede causar un aumento del gasto cardiaco y el flujo sanguíneo renal. En consecuencia, se espera que el aclaramiento renal de la mayoría de los antimicrobianos hidrofílicos y moderadamente lipofílicos aumente (62). Los resultados hallados en estudios que analizan las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes críticos, reportan resultados similares, Gómez et al

(1), concluyeron que 55.3% de los niveles séricos obtenidos fueron menores a 15 ug/mL (1). Asimismo Oraba et al, reportaron que 40% de 83 pacientes no alcanzaron los niveles valle recomendados (66).

Para el análisis de la correlación de las variables se aplicó la prueba de Spearman. En el estudio se determinó que no hay correlación ($p > 0.05$) entre el peso corporal y las concentraciones séricas de vancomicina. El peso está relacionado con el tamaño de los órganos y éste con la capacidad metabolizadora de medicamentos, en condiciones normales un paciente con bajo peso que recibe dosis estándar podría estar alcanzado niveles supra terapéuticos, lo cual determinaría un riesgo de toxicidad de la terapia, por ello se esperaría una correlación entre ambas variables, tal como lo indica Revilla et al (21) identificaron la influencia del peso corporal sobre la concentración sérica de vancomicina; sin embargo para este estudio no se halló correlación debido a que el tamaño de la muestra no fue probabilística, además el que el mayor porcentaje (44%) de pacientes se encontró en un el rango entre 60 y 70 kg con lo cual probablemente no se encontrará una correlación clara respecto a pacientes que tengan un peso superior a 70 o inferior 60. Matarin et al (67) y Serra et al (68) concluyen que el paciente critico presenta una pérdida de masa muscular significativa relacionada con la estancia y el tratamiento con relajantes musculares manteniendo constante su peso corporal total (67,68), si bien el peso sirve para determinar el ajuste de la dosis, no se puede generalizar para todos los fármacos ni para todos los pacientes, dado que los cambios en la distribución o las actividades metabólicas no cambian uniformemente en relación

con el peso (67) porque existen diversas patologías como enfermedades cardiovasculares y respiratorias que cursan con un estado catabólico mediado por catecolaminas y citoquinas que incrementan el metabolismo basal y la degradación de proteínas causando una disminución del peso (69).

Se determinó correlación inversa ($p < 0.05$) entre los niveles de albúmina y la concentración sérica de vancomicina, Jambrina et al (56) afirman que en condiciones de hipoalbuminemia, aumenta las concentraciones séricas de fármaco libre, sobre todo en antibióticos con una alta afinidad por las proteínas, siendo vancomicina un medicamento hidrofílico con pH entre 3 y 5, presenta una mayor afinidad por la albúmina que es una proteína que fija medicamentos de pH ácido o neutro (56); por ello, es probable que se vea afectado el V_d y el aclaramiento de la vancomicina.

El 89.47% ($n=34$) de pacientes mostro niveles de albumina por debajo del nivel óptimo (3.2 g/dL) establecido por el laboratorio de análisis clínicos del HNERM, en el estudio "*The effect of pathophysiology pharmacokinetics in the crittically illnes*" se indica que la hipoalbuminemia ocurre frecuentemente en más del 40% de pacientes admitidos en UCI's quienes presentan niveles de albúmina menores a 2.5 g/dL (44); mientras que Uldemollis et al (70), afirman que la hipoalbuminemia se genera en el 50% de pacientes críticos; por otro lado cabe indicar que en el paciente crítico la síntesis de albumina disminuye debido a diversos factores como la falta de nutrientes, falla orgánica múltiple, hemodilución o disminución por el aumento de la permeabilidad vascular la sobre hidratación (56).

El fracaso renal agudo afecta entre un 1 y 25% de los pacientes ingresados en UCI debido a sepsis, insuficiencia respiratoria, heridas graves, medicamentos nefrotóxicos y complicaciones quirúrgicas (71). En la actualidad existen muchas formas de definir la IRA pero en la UCI se toma como referencia el aumento repentino de la creatinina plasmática mayor a 2 mg/dL en pacientes con función renal previa normal (72). En el estudio se determinó una correlación inversa entre el Cl_{Cr} y la concentración sérica de vancomicina, tal como lo describe Gonzalo et al (73), quienes demostraron que las bajas concentraciones plasmáticas de vancomicina se deben a la hiperfiltración glomerular. Esto también es respaldado por Matarin et al (67), donde demuestran que el aumento de la tasa de filtración glomerular disminuyen las concentraciones séricas de medicamentos. Con respecto a la función renal, generalmente no son requeridos ajustes de dosis hasta que el Cl_{Cr} disminuya a menos de un 30% de lo normal; por debajo de este valor, con esquemas aparentemente normales, los niveles séricos de medicamentos pueden aumentar rápidamente. La mayoría de los pacientes en UCI están en un estado dinámico en el cual la función renal cambia en días o aún en horas, por lo cual la determinación aislada de la creatinina sérica puede ser insuficiente para establecer las dosis de un medicamento en particular (74), haciéndose necesaria la determinación de concentraciones plasmáticas de medicamentos.

No se obtuvo correlación entre la dosis administrada de vancomicina en 24 h y los niveles séricos de vancomicina. El paciente crítico recibe una terapia farmacológica antibiótica de amplio espectro acompañada generalmente de antimicóticos, al recibir una terapia múltiple pueden surgir interacciones, las

cuales son también un factor contribuyente a la variación farmacocinética de medicamentos.

La respuesta inflamatoria asociada con la enfermedad crítica, en particular la sepsis, involucra la liberación de citoquinas y otros mediadores, daño endotelial y cambios en la permeabilidad capilar. La respuesta de fase aguda produce una disminución rápida de los niveles de albúmina sérica (53).

Durante la sepsis, el volumen minuto cardíaco es alto. Como consecuencia se produce un aumento del clearance de creatinina excepto que se asocie un fallo renal y/o hepático (43). El deterioro renal y hepático produce una prolongación de la vida media de las drogas, disminución del clearance y acumulación de las mismas. Por ello, la prescripción de antibióticos en los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica debe tener en cuenta los efectos opuestos del aumento del clearance de medicamentos y el aumento del volumen de distribución que producen una disminución de la concentración sérica de los mismos, y la disfunción orgánica que resulta en el aumento de dicha concentración. En diferentes estadios del proceso de enfermedad, los requerimientos de antibióticos de los pacientes críticos pueden ser variables, y diferir significativamente de las recomendaciones establecidas para pacientes no críticos (3).

En resumen, en el paciente crítico es extremadamente difícil predecir el comportamiento farmacocinético de un medicamento de acuerdo a sus propiedades intrínsecas producto de los grandes cambios fisiopatológicos que experimenta el paciente. En UCI es fundamental la monitorización de niveles

plasmáticos de los medicamentos para lograr el objetivo clínico. Por ello que la monitorización de la vancomicina en el paciente crítico se hace vital para predecir la eficacia clínica, evitando a la vez la toxicidad asociada con niveles supra terapéuticos. Las concentraciones efectivas de drogas se obtienen cuando se mantienen niveles por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del organismo por periodos variables del intervalo de dosis (57).

VI. CONCLUSIONES

- Se determinó las concentraciones séricas de vancomicina en 38 pacientes de servicio de UCI I del HNERM y se halló la correlación con los resultados de peso corporal, clearance de creatinina, albúmina y dosis administrada.
- Se administró vancomicina para el tratamiento de NIH (como impresión diagnóstica) en el 44% de los pacientes del servicio de UCI I del HNERM.
- Se administró vancomicina 1g cada 12 h en el 21% de los pacientes del servicio de UCI I del HNERM.
- El 68% (n=26) de los pacientes del servicio de UCI I del HNERM presentó concentraciones séricas de vancomicina por debajo del rango establecido.
- Se determinó que existe correlación entre las concentraciones séricas de vancomicina con el clearance de creatinina y los niveles de albúmina, no encontrándose correlación con el peso corporal y la dosis administrada de vancomicina.

VII. RECOMENDACIONES

- Incidir en el entrenamiento al personal de enfermería para la correcta toma de muestra.
- Coordinar con el laboratorio de Hormonas para la obtención de los resultados del dosaje dentro de las 24 horas después de recibida la muestra, esto con el fin de tomar decisiones clínicas para el ajuste de dosis o suspensión del medicamento.
- Realizar otros estudios similares con un mayor tiempo de seguimiento, una muestra de pacientes más amplia y de una monitorización más intensiva.
- Continuar con investigaciones que relacionen las concentraciones séricas de vancomicina y su eficacia terapéutica, debido a que actualmente se evidencia que existe un serio problema de resistencia bacteriana.
- Incentivar al personal médico de la UCI la monitorización de concentraciones séricas de medicamentos y en especial de la vancomicina, dado que en la muestra de estudio se determinó que más del 50% tienen niveles sub terapéuticos y la vancomicina es uno de los antibióticos más empleados.
- Sensibilizar en el cuerpo médico del HNERM la importancia de la monitorización de medicamentos que requieran de esta práctica clínica.
- Fomentar la participación del farmacéutico clínico en UCI.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez V, Parada C, Ahumada R. Optimización de la dosificación de vancomicina en pacientes críticos mediante el análisis de sus niveles plasmáticos. *Rev Chil Med Intensiva*. 2012; 27(4):205-9.
2. Porcayo S, Reyes G, Angeles V. Estudio piloto de monitoreo de los niveles plasmáticos de vancomicina en pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. *Arch Neurocienc Mex*. 2011;17(1):92-4.
3. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012;12(2):530-9.
4. Escobar L, Gai MN, Regueira T, Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Rev Médica Chile*. 2012;140(6):780-8.
5. Crouthamel WG. Fundamentals of clinical pharmacokinetics. *J Pharm Sci*. 2013;65(6):933.
6. Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(4):207-18.
7. Fernandez Jara T, Garcia Carbajal C. Aporte del Profesional Farmacéutico en los Programas de Monitoreo sérico de Fármacos: Determinación de Digoxina [Tesis]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1995.
8. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. agosto 2009;49(3):325-7.
9. Díaz Ruíz P, González Perera I, Roman Gonzales N, Suárez González M, Tevar Alfonso E. MANUAL MONITORIZACION FARMACOCINETICA FARMACIA version 02.pdf. 2010 [citado 26 de febrero de 2016]; Disponible en:<http://www.sefh.es/fichadjuntos/MANUALMONITORIZACIONFARMACOCINETICAFARMACIA.pdf>
10. Aquino R, Aguilar C. Guía para establecer las bases de la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral [Tesis]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.

11. Cerezo E. Cuantificación de los Niveles Plasmáticos de Vancomicina en Neonatos con Tratamiento Antimicrobiano del Área de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt [Tesis]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2005.
12. Aspectos prácticos en la utilización de antimicrobianos [Internet]. Revista chilena de infectología. 2002 [citado 17 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100007&nrm=iso
13. Winter ME, Koda-Kimble MA, Young LY, Pol Yanguas E. Farmacocinética clínica básica. Madrid: Díaz de Santos; 1994.
14. Van Bambeke F. Glycopeptides and glycodepsipeptides in clinical development: a comparative review of their antibacterial spectrum, pharmacokinetics and clinical efficacy. Curr Opin Investig Drugs Lond Engl 2000. agosto 2006;7(8):740-9.
15. Llopis Salvià P. Farmacocinetica poblacional de vancomicina en pacientes críticos [Tesis]. España: Universidad de Valencia; 2001.
16. Montañés-Pauls B, Alós Almiñana M, Casabó Alós VG, García Pérez H. Monitorización de la vacomicina en administración intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. Farm Hosp. septiembre 2012;36(5):328-35.
17. Sheldrick GM, Jones PG, Kennard O, Williams DH, Smith GA. Structure of vancomycin and its complex with acetyl-D-alanyl-D-alanine. Nature. 19 de enero 1978;271(5642):223-5.
18. Metabo [Internet]. Atsu. [citado 14 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.atsu.edu/faculty/chamberlain/website/lects/metabo.htm>
19. Síntesis peptidoglucano [Internet]. Universidad de Granada. [citado 14 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/05paredbios.htm>
20. Avendaño Lopez C, editor. Introducción a la química farmacéutica. 2. ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2001. 930 p.
21. Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez MP, González FM, Fernández de Gatta M del M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation: PK/PD analysis of vancomycin dosing in ICU patients. Br J Clin Pharmacol. agosto 2010;70(2):201-12.

22. Soley-Gutiérrez C, Aguilar-Morales L, Arguedas-Mohs A. Principios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el tratamiento de niños con otitis media. *ResearchGate*. 1 de septiembre 2006;48(3):113-8.
23. Beltrán B C. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2004 [citado 14 de enero de 2017];21. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182004021100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
24. Carrillo Esper R, Zavaleta Bustos M, Álvarez Alcántara H, Córdova C, María D, Córdova C, et al. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Rev Fac Med México*. junio de 2013;56(3):5-11.
25. Sörgel F, Höhl R, Glaser R, Stelzer C, Munz M, Vormittag M, et al. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika in der Intensivmedizin. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin* [Internet]. 24 de octubre 2016 [citado 14 de enero de 2017]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00063-016-0185-5>
26. Cantón Moreno R. Interpretación del antibiograma en la elección del antibiótico y vía de administración. *Rev Clínica Esp*. 1 de diciembre 2003;203(12):608-11.
27. Aronson JK, editor. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15.^a ed. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2006. 4192 p.
28. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent J-L, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. junio 2011;55(6):2704-9.
29. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance [Internet]. Eucast. 2013 [citado 15 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/EUCAST_detection_resistance_mechanisms_V1.pdf.
30. Rodríguez CA, Vesga O. Staphylococcus aureus resistente a vancomicina. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2005;25(4):575-87.
31. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de Enterococcus spp. resistente Vancomicina Chile, 2010-2012 [Internet]. Boletín ISP; 2013 [citado 15 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Enterococo%2023-09-2013.pdf>.

32. Lopez J. Infecciones por enterococos resistentes a Vancomicina [Internet]. [citado 15 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/microbiologia/infecciones-por-enterococos-resistentes-a-vancomicina>.
33. Vancomycin drug information [Internet]. Uptodate. [citado 22 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/search?search=vancomycin&x=0&y=0>.
34. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. 2021 p.
35. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin: Clin Pharmacokinet. 1986;11(4):257-82.
36. Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. Clinics. julio 2012;67(7):831-7.
37. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. J Antimicrob Chemother. junio 2012;67(6):1305-10.
38. Sean C, editor. Martindale: the complete drug reference. 35.^a ed. London: Pharmaceutical Press; 2007. 3322 p.
39. Gilbert DN, editor. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 43.^a ed. Sperryville, Va.: Antimicrobial Therapy; 2013.
40. Murphy JE, American Society of Health-System Pharmacists, editores. Clinical pharmacokinetics. Fifth edition. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2012. 386 p.
41. Tafelski S, Nachtigall I, Troeger U, Deja M, Krannich A, Günzel K, et al. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. J Infect Public Health. julio 2015;8(4):355-63.
42. Drew R. Vancomycin: Parenteral dosing and serum concentration monitoring in adults [Internet]. Uptodate. [citado 23 de julio de 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-and-serum-concentration-monitoring-in-adults>
43. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. Clin Pharmacokinet. enero 2013;52(1):1-8.

44. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 20 de noviembre 2014;77:3-11.
45. Okabe H, Mizukami A, Taguchi M, Aiba T, Yasuhara M, Hashimoto Y. The increased intestinal absorption rate is responsible for the reduced hepatic first-pass extraction of propranolol in rats with cisplatin-induced renal dysfunction. *J Pharm Pharmacol.* abril 2003;55(4):479-86.
46. Kumar A, Singh NP. Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* febrero 2015;19(2):99-108.
47. Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin Pharmacol Ther.* diciembre 1991;50(6):688-94.
48. Parrillo JE, Dellinger RP. Critical care medicine principles of diagnosis and management in the adult [Internet]. 2013 [citado 1 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20100687256>
49. Kees MG, Hilpert JW, Gnewuch C, Kees F, Voegeler S. Clearance of vancomycin during continuous infusion in Intensive Care Unit patients: correlation with measured and estimated creatinine clearance and serum cystatin C. *Int J Antimicrob Agents.* diciembre 2010;36(6):545-8.
50. Álvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo Ó. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva.* diciembre 2010;34(9):600-8.
51. Unidad de Inteligencia Sanitaria. Informe de la Resistencia Antimicrobiana Programa de Control de Antibióticos - Unidad de Farmacología Clínica-HNERM-2010. HNERM: HNERM; 2010 p. 30. Report No. 23.
52. Perales A, Salazar J, Antibiotipo de cepas bacterianas aisladas en hemocultivos positivos de pacientes en cuidados intensivos del HNERM Lima-Perú 2014 [Tesis]. Lambayeque, Perú: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo 2008.
53. Saugel B, Gramm C, Wagner JY, Messer M, Lahmer T, Meidert AS, et al. Evaluation of a dosing regimen for continuous vancomycin infusion in critically ill patients: an observational study in intensive care unit patients. *J Crit Care.* junio 2014;29(3):351-5.
54. Unidad de Farmacología Clínica. Protocolo de uso de vancomicina en UCI-HNERM. 2006.

55. D Goldhill, J Eddleston, J Morris. Levels of Critical Care for Adult Patients. intensive care society; 2009.
56. Jambrina CC, Romera Ortega MÁ. Monitorización de fármacos. Madrid: Elsevier España; 2004.
57. Chung J, Oh JM, Cho EM, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Optimal dose of vancomycin for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. noviembre 2011;39(6):1030-7.
58. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. abril 2016;47(4):259-68.
59. Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, Vazquez AR, Moseinco M, Navarro NC, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(1):13-20.
60. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, et al. Incidence of Nephrotoxicity and Association With Vancomycin Use in Intensive Care Unit Patients With Pneumonia: Retrospective Analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther*. enero 2012;34(1):149-57.
61. Hock R, Anderson RJ. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care*. marzo 1995;10(1):33-43.
62. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents*. octubre 2008;32(4):294-301.e7.
63. Gaston C. Guidelines for Monitoring of Vancomycin Serum Concentrations in Adult Patients.
64. Duran E. Metodos analíticos para la monitorización terapéutica de fármacos. IX Congreso Nacional de Laboratorio Clínico; 2015 sep 12; Madrid.
65. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):365-80.
66. Obara VY, Zacas CP, Carrilho CMD de M, Delfino VDA. Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients. *Rev Bras Ter Intensiva*

- [Internet]. 2016 [citado 9 de abril de 2017];28(4). Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20160071>
67. Valls-Matarín J, del Cotillo-Fuente M, Grané-Mascarell N, Quintana S. Variación de la masa muscular y el peso en el paciente crítico. *Enferm Intensiva*. julio 2015;26(3):86-91.
 68. Serra Soler G, Delgado Sánchez O, Martínez-López I, Pérez-Rodríguez O. Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida. *Med Clínica*. 2008;130(20):778-83.
 69. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. mayo 2000;38(5):415-26.
 70. Uldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*. mayo 2011;139(5):1210-20.
 71. Romero García M, Delgado Hito P, de la Cueva Ariza L. Revisión de conocimientos sobre el fracaso renal agudo en el contexto del paciente crítico. *Enferm Intensiva*. julio 2013;24(3):120-30.
 72. Villareal C, Castro J. Uso de Colistin y su Relación con Insuficiencia Renal Aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica La Merced de la Ciudad de Quito Durante el Periodo de Enero 2013 a Julio del 2014 [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2014.
 73. Gonzalo LS, Sánchez BJ, Jiménez AC. Capítulo 39 - Monitorización en cirugía cardíaca y vascular. En: *Monitorización en Anestesia, Cuidados Críticos y Medicina de Urgencias* [Internet]. Madrid: Elsevier España; 2004. p. 595-607. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788481747089500396>
 74. Van Dalen R, Vree TB. Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 1990;16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01709707>
 75. Vargas Sabadías A. Estadística descriptiva e inferencial. Cuenca: Universidad de Castilla-La Mancha; 1995.
 76. Álvarez Cáceres R. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. Madrid: Díaz de Santos; 2007.
 77. Pedrosa I, Juarros-Basterretxea J, Robles-Fernández A, Basteiro J, García-Cueto E. Goodness of Fit Tests for Symmetric Distributions, which Statistical Should I Use? *Univ Psychol*. marzo 2015;14(1):245-54.

78. Sánchez J. Estadístico modificado de Kolmogorov-Smirnov: Aplicación al test de bondad de ajuste [Internet]. 2015 [citado 21 de diciembre 2016]. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=Estad>

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Protocolo de uso de vancomicina 500 mg inyectable en el HNERM

Instituto Peruano de Seguridad Social
Hospital Edgardo Rebagliati Martins
Unidad de farmacología Clínica

PAUTAS ESPECÍFICAS PARA EL USO DE CLORHIDRATO DE VANCOMICINA INYECTABLE 500 mg EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

1. Actividad antimicrobiana

Antibiótico glucopéptico que posee una buena actividad contra:

- *Staphylococcus aureus*.
- *Staphylococcus coagulans* negativa.
- *Streptococcus pneumoniae*.
- *Streptococcus pyogenes*.
- *Streptococcus viridans*.
- *Enterococcus* sp. (*bacteriostático*)

Tienen actividad también sobre:

- *Clostridium difficile*, *Actinomyces* sp, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* sp (*difteroides*), *Listeria*, *Lactobacilos*.

De manera general son resistentes:

- Bacterias Gram negativas.

2. Requisitos indispensables para el uso en el Hospital

- Evidencia clínica de infección moderada a severa.
- Previo al inicio del tratamiento:
 - ▢ Realizar hemocultivos seriados (mínimo 2)
 - ▢ Recolección de otra(s) muestra(s) sospechosa(s) para tinción Gram y cultivo(s):
 - ◆ Fluidos corporales: orina, líquido cefalorraquídeo, pleural, ascítico, secreciones, etc.
 - ◆ Tejido(s): óseo, hepático, etc.
 - ◆ Catéter intravascular.
- Debe contarse con los informes preliminares de los cultivos dentro de las primeras 72 horas, para de acuerdo a ello establecer un tratamiento definido.
- Evalúe que el aislamiento de la bacteria no sea contaminación o colonización.
- En lo posible debe contarse con más de un cultivo positivo.

Instituto Peruano de Seguridad Social
Hospital Edgardo Rebagliati Martins
Unidad de farmacología Clínica

2

3. Indicaciones

En base a los requisitos descritos son sus indicaciones:

➤ Tratamiento empírico inicial

Cuando exista alta sospecha clínica y epidemiológica de infección nosocomial por estafilococo oxacilino resistente asociados a:

- ☐ Catéter:
 - ☐ Vascular.
 - ☐ Sistema de derivación ventricular.
 - ☐ Diálisis peritoneal
- ☐ Prótesis:
 - ☐ Vascular / valvular
 - ☐ Ortopédica.
- ☐ Flebitis séptica ó fístula arteriovenosa.

Teniendo consideración especial de este tipo de infecciones en el paciente con:

- ☐ Neutropenia febril (menos de 1000 cel/mm³)
- ☐ Insuficiencia renal avanzada en diálisis.

➤ Tratamiento específico

Se inicia el tratamiento luego de identificar la bacteria.

Infección clínica documentada debido a:

- ☐ Estafilococo oxacilinoresistente.
- ☐ Neumococo altamente resistente a penicilina.
- ☐ Enterococo resistente a penicilina.
En caso de infección severa (sepsis) se recomienda asociarlo a un aminoglucósido (gentamicina).
- ☐ Enterococo sensible a penicilina.
Únicamente en caso de antecedente o presencia de reacción de hipersensibilidad a penicilina.

Instituto Peruano de Seguridad Social
Hospital Edgardo Rebagliati Martins
Unidad de farmacología Clínica

3

En infección urinaria localizada sin compromiso sistémico puede emplearse monoterapia con nitrofurantoína o aminoglucósido.

- ☐ Estafilococo oxacilinosensible ó
 - ☐ Neumococo penicilinosensible
- Únicamente en caso de antecedente o presencia de reacción de hipersensibilidad a penicilina y no esté recomendado el uso de clindamicina, eritromicina o cefalosporina de primera generación por:
- ☐ Falta de respuesta clínica.
 - ☐ Hipersensibilidad u otra reacción adversa que lo contraindiquen.
 - ☐ Caso especial: endocarditis

➤ No esta indicado

- ☐ Uso rutinario en profilaxis.

4. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a vancomicina. No debe administrarse por vía intramuscular ni intravenosa directa.

5. Precauciones

(1) *Embarazo*: cruza la barrera placentaria. *Categoría de riesgo B*. (2) *Lactancia*: se distribuye en la leche materna, sin embargo no se ha reportado problemas en humanos. (3) *Pediatría*: se recomienda medir concentraciones séricas en prematuros y lactantes menores. (4) *Geriatría*: ajuste de dosis relacionado de acuerdo a la función renal. Mayor riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad. (5) *Insuficiencia renal*: requiere ajustar la dosis (6) *Insuficiencia hepática*: probablemente el ajuste no es necesario.

6. Reacciones adversas

Infrecuente: nefrotoxicidad, flebitis.

Raramente: ototoxicidad (hipoacusia, tinnitus), síndrome "hombre rojo", hipotensión arterial, neutropenia reversible.

7. Interacciones

Aminoglucósidos: Uso concomitante podría incrementar riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. sin embargo actúan sinérgicamente in vitro contra estafilococo aureus, enterococo y estreptococo grupo viridans.

Amestésicos: uso simultáneo se ha relacionado con eritema y reacciones anafilactoides (administrar antes de la inducción).

Diurético: mayor riesgo de ototoxicidad.

Instituto Peruano de Seguridad Social
Hospital Edgardo Rebagliati Martins
Unidad de farmacología Clínica

4

Anticoagulante oral: puede incrementarse el riesgo de sangrado con warfarina.
Incompatible en solución endovenosa: aminofilina, heparina, bicarbonato, fenitoína, barbitúricos, cloranfenicol.

8. Dosificación

Adultos:

Hombre	$A = (140 - \text{edad (años)}) / (72 \times \text{creatinina sérica (mg / ml)})$
Mujer	$A = \text{el resultado anterior} \times 0.85$

A	Dosis (mg/kg)	Intervalo (cada)	Tiempo recomendado para medir su nivel en sangre después de la 1ra. dosis
2.00	15.00	12 h	30 h
1.75	13.50	12 h	30 h
1.50	11.50	12 h	30 h
1.25	9.50	12 h	30 h
1.00	15.00	24 h	36 o 42 h
0.75	11.50	24 h	36 o 42 h
0.50	15.00	48 h	36 o 42 h
0.25	11.50	72 h	60 o 66 h
<0.2	15.00	7 días	84 horas (3er. día) y 6to. día

Niños:

10 mg/kg c/6 h
15 mg/kg c/6 h (en meningitis)

Neonatos:

A término

Dosis inicial: 15 mg/kg
< 1 sem. 10- 15 mg/kg c/12 h
2-4 sem. 10- 15 mg/kg c/ 8 h

Instituto Peruano de Seguridad Social
Hospital Edgardo Rebagliati Martins
Unidad de farmacología Clínica

5

Prematuros

Edad (sem)	Peso (g)	Dosis (mg/kg)	Intervalo
< 27	< 800	18	c/24 h
27-30	800-1200	24	c/24 h
30-34	> 1200	10	c/12 h
31-36	1200 – 2000	18	c/12 h
30-42	> 1200	10	c/ 8 h
> 37	> 2000	22.5	c/12 h
> 42	> 2000	10	c/ 6 h

9. Administración y conservación

Asegurar una adecuada vía intravenosa para evitar extravasaciones.

Diluir en Dextrosa 5% o Cloruro de sodio 0.9% en una concentración de 500 mg/100 ml

Tiempo de infusión: 60-120 minutos.

Infusiones rápidas pueden causar hipotensión arterial, dolor torácico, eritema (síndrome hombre rojo). En estos casos administrar más lentamente, menor cantidad de vancomicina pero con intervalos más frecuentes (por ejemplo cada 6 horas).

Después de reconstituido puede ser almacenado en refrigeración sin pérdida significativa de su potencia por 14 días y en dilución por 96 horas.

Importante

- Con mucha frecuencia es necesario que además del tratamiento antibiótico, se requiera un tratamiento quirúrgico para drenaje, limpieza y retiro del material infectado.
- Si en su Servicio ha notado un incremento de infecciones por estafilococo oxacilinorresistente o la aparición de enterococo resistente a vancomicina, deberá notificar inmediatamente al Comité de infecciones intrahospitalarias.

10. Bibliografía

1. British National Formulary N°35 (March 1998). British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
2. Drug Evaluations. Micromedex Healthcare Series. Vol 99. 1999.
3. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Micromedex Healthcare Series. Vol 99. 1999.
4. Drug Information for the Health Care Professional. USP-DI 1998. 18th Edition. Vol I.
5. Schrier RW, Gambertoglio JG. Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney Disease. 1991 1th Edition. Little, Brown and Company.
6. Wilson SE. The Management of Skin and Skin Structure Infections in Children, Adolescents and Adults: A Review of Empiric Antimicrobial Therapy. Int J Clin Pract 1998;52:414-417. (IDIS 415001).
7. Pittet D, Harding I. Infective endocarditis and glycopeptides. J Infect 1998; 37: 127-135. (IDIS 416520).

Instituto Peruano de Seguridad Social
Hospital Edgardo Rebagliati Martins
Unidad de farmacología Clínica

6

8. Barrentine TF, Wood AH, Kendrach M. Vancomycin Utilization Guidelines and Restriction policies: A Review. Formulary 1998; 33:882-895. (IDIS 414952).

VANCOMICINA

TRATAMIENTO EMPIRICO

Condición	Infección (ejemplos)	Comentario
Portador de prótesis, dispositivo vascular o de derivación	Del material: endocarditis, ventriculitis, catéter venoso central.	Previa toma de muestra (gram y cultivo), con resultados dentro de primeras 72 horas.
Neutropénico	Vascular / cutánea	
Insuficiencia Renal Crónica ‣ <input type="checkbox"/> Hemodiálisis ‣ <input type="checkbox"/> Peritoneodiálisis	Vascular / cutánea Peritonitis	Frecuentemente requieren también tratamiento quirúrgico: limpieza, drenaje y retiro del material.

> NO ESTA INDICADO RUTINARIAMENTE EN PROFILAXIS PERIOPERATORIA.

ANEXO N° 2: Total de pacientes que ingresaron a UCI I durante el periodo febrero-mayo 2014.

	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	Total
Total de pacientes	10	26	29	13	78
Pacientes que fueron dosados	5	13	13	7	38
Pacientes que no fueron dosados	5	13	16	6	40


Fuente: Ficha de recolección de datos

ANEXO N° 3: Motivo por el cual no se realizó el dosaje de las concentraciones séricas de vancomicina.

Motivo de no dosaje	Frecuencia	Porcentaje
Dosis irregular	16	40%
Suspensión de vancomicina antes de llegar al S.S.	13	33%
Suspensión de vancomicina antes del dosaje	11	27%
total	40	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

ANEXO N° 4: Formato N° 001-UFC

UNIDAD DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA FORMATO N° 001 UFC			
 EsSalud <small>HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS</small>		UNIDAD DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA FORMATO N° 001 UFC	
Del Servicio de :		Fecha :	Cama :
Nombre del Paciente :		N° de Seguro :	Edad :
Sexo :			
ENFERMEDAD DE FONDO CONDICIONANTE			
<input type="checkbox"/> Diabetes melitus <input type="checkbox"/> Cirrosis <input type="checkbox"/> Transplantado <input type="checkbox"/> IRCT-HD / Dipac <input type="checkbox"/> Neoplasia activa <input type="checkbox"/> Colagenopatía <input type="checkbox"/> Postoperado <input type="checkbox"/> Postrado crónico <input type="checkbox"/> I. C. C. <input type="checkbox"/> Epoc <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Otros			
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN A TRATAR, DESCRIPCIÓN DE RAM O DOSAJE			
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS			
<input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Orina patológica <input type="checkbox"/> Urocultivo <input type="checkbox"/> Secreción <input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> Citoquímico de <input type="checkbox"/> Hemocultivo <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Dx. por Imágenes <input type="checkbox"/> Gram de <input type="checkbox"/> Catéter venoso central			
MEDICAMENTO SOLICITADO		DOSIS	INTERVALO
VÍA		DURACIÓN	
Firma del Jefe de Servicio		Firma del Médico Asistente	

ANEXO N° 5: Formato N° 003-UFC

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Unidad de Farmacología Clínica-Laboratorio de Hormonas

PROGRAMA DE MONITOREO DE AGENTES FARMACOLÓGICOS (FORMATO 003 UFC)

PACIENTE: FECHA:

SSP: SERVICIO:

FARMACO (S):

Nivel Valle:

Nivel Pico:

Otro nivel:

Método PIAF (TXD)
HITACHI 912 - Turbidimetría

Medicamento Solicitado	Rango Terapéutico	Unidades
Acido Valproico	50-100	mcg/mL
Carbamazepina	4-10	mcg/mL
Digoxina	0.8- 2.00	ng/mL
Fenitoina	10-20	mcg/mL
Teofilina	10-20	mcg/mL
Fenobarbital	15-40	mcg/mL
	NV	NP
Vancomicina c/6	10-20	20-40
Vancomicina c/12	15-20	25-40
Amikacina	< 8	20 - 30
Gentamicina	< 2	6-10

HOJA DE SOLICITUD DE ANÁLISIS

Medico que solicita:

Datos del paciente:
Edad: Sexo: Peso: Talla:
Gestación: si () no ()

Datos de Laboratorio:
Creatinina: Albumina sérica:
Glucosa: Urea: Fosfatasa alcalina:
TGO: TGP:

Diagnóstico de fondo:
Diagnóstico de infección:
FARMACOS USADOS EN EL ÚLTIMO MES:

Análisis solicitado:
Acido valproico ()
Carbamazepina ()
Digoxina ()
Fenitoina ()
Teofilina ()
Fenobarbital ()
Vancomicina ()
Amikacina ()
Gentamicina ()
Dosaje anterior: SI () NO ()

Vía de administración: Oral: Ayunas () Alimentos ()
Sonda NG: () Parenteral: Intramuscular ()
Otro nutricional:
Endovenoso rápida () Inf. Intermitente en: min. Inf. Continua ()
Dosis: Intervalo: Hora de Adm.: Dosis de inicio: Fecha:
Dosis: Intervalo: Hora de Adm.: Dosis de mantenimiento: Fecha:
Fármacos usados concomitantemente: 1. 2. 3.
4. 5. 6. 7.

Toma de Muestra(s)
Cantidad de muestra: Adultos: 5 ml de sangre sin anticoagulante.
Niños: 3 ml de sangre sin anticoagulante.
Valle: minutos antes de la administración.
Pico: minutos antes de la administración.
Otro: minutos antes de la administración.

La toma de muestra No debe extraerse de la misma zona que se esta administrando el Medicamento.

INDICACIONES PARA EL PRESENTE ANÁLISIS

- () Sospecha de Toxicidad.
- () Sospecha de Niveles Subterapéuticos.
- () Sospecha de Interacciones Medicamentosas. **Fármaco(s):**
- () Individualizar Dosis en situaciones especiales:
Anciano () Insuficiencia Hepática () EPOC ()
Gestantes () Insuficiencia Renal () Tabaquismo ()
Neonato () Insuficiencia Cardíaca () Otros ()
Obeso () Hipoalbuminemia ()
- () Como referencia inicial (Anticolvulsionantes)
- () Garantizar Concentraciones Óptimas de Infecciones Severas (Antibióticos)
- () Posterior al Reajuste de Dosis.
- () Posterior al cambio en la vía de administración y forma farmacéutica.
- () Otros:

DR. MARTÍN OVIN BUREN MIRANDA
INFECTOLOGO DE LA UCI
CMP 26771 RME 11268

Firma del Médico

ANEXO N° 6: Ficha de recolección de datos.

HOJA N°	APELLIDOS Y NOMBRES	N°SS		SEXO	TALLA *	PESO*
FECHA DE INICIO DE VANCOMICINA		EDAD		CAMA		
ANTECEDENTES		DIAGNÓSTICO DE INGRESO				
IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA POR EL CUAL SE DA VANCOMICINA						

DATOS ANALÍTICOS

FECHA							
CREATININA (H:0.6-1.1)mg/dl (M:0.15-0.8)							
ALBÚMINA (3.2-4.8)g/dl							
ÚREA (22-55)mg/dl							

CULTIVOS

FECHA	LOCALIZACIÓN		MICROORGANISMO AISLADO

MONITORIZACIÓN

DOSIS DE VANCOMICINA	
DÍA Y HORA DE TOMA DE MUESTRA	
HORA DE LA PRÓXIMA DOSIS(después de la toma de muestra)	
RESULTADOS DEL DOSAJE EN EL NIVEL VALLE (análisis único).	

HISTORIAL DE TRATAMIENTO

FÁRMACO	VÍA	POSOLOGÍA	HORARIO	DÍAS DE TRATAMIENTO					

ANEXO N° 7: Instructivo de uso del kit Syva® Emit ®2000 Vancomycin Assay

SIEMENS

Syva®

Emit® 2000 Vancomycin Assay



Análisis de vancomicina

1 Uso propuesto

El Análisis de vancomicina Emit® 2000 es un ensayo inmunométrico homólogo diseñado para utilizarse en el análisis cuantitativo de vancomicina en suero o plasma humano. Los resultados obtenidos se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de infecciones de vancomicina y en la monitorización del nivel de vancomicina, diseñado a garantizar un tratamiento apropiado.^{1,2}

2 Resumen y explicación de la prueba

La monitorización de las concentraciones de vancomicina en suero, junto con una cuidadosa evaluación clínica, es el medio más efectivo de asegurar un tratamiento efectivo por varias razones:

- Algunos pacientes presentan un alto grado de variabilidad, en respuesta a una dosis determinada de vancomicina, que depende del volumen de distribución y de la relación con que el fármaco se elimina del plasma.³
- El riesgo de desarrollar ototoxicidad o nefrotoxicidad provocada por la vancomicina aumenta en el caso de pacientes con insuficiencia renal y pacientes en tratamiento concurrente de aminoglucósidos.⁴
- Durante el tratamiento de vancomicina, deberá monitorizarse detenidamente a los pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes en diálisis, pacientes con otitis patológica, pacientes en tratamiento concurrente de aminoglucósidos y pacientes pediátricos y ancianos.⁵

Los métodos utilizados habitualmente para monitorizar las concentraciones de vancomicina en suero son ensayos microbiológicos, inmunológicos y análisis cromatográfico.⁶

3 Principio

El Análisis de vancomicina Emit® 2000 es una técnica de ensayo inmunométrico homólogo utilizado para el análisis cuantitativo de vancomicina en suero o plasma humano.⁷ El suero o plasma de muestra con el Reactivo 1, que contiene vancomicina marcada con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). A continuación se añade el Reactivo 2, que contiene anticuerpos contra la vancomicina y la enzima G6PDH conjugada por los sitios de unión del anticuerpo. La actividad de la enzima se reduce en función de su unión al anticuerpo, de tal manera que la concentración de vancomicina de la muestra puede medirse en función de actividad enzimática. La enzima activa convierte la NADH oxidada en NADH, generando un cambio de absorbancia que se mide espectrofotométricamente. La G6PDH enzimática no interfiere, ya que la enzima funciona sólo con la enzima bacteriana (la coenzima nicotinamida) utilizada en el ensayo.

4 Reactivos

REF	Descripción del producto	Cantidad/volumen
440200LJ	Análisis de vancomicina Emit® 2000	
	Reactivo 1, solución	22 mL
	Vancomicina marcada con G6PDH	
	bacteriana (0.21 U/mL), tampón HEPES, albúmina de suero bovino, conservantes y estabilizadores	
	Reactivo 2, anticuerpo anti-vancomicina	14 mL
	Anticuerpos monoclonales de ratón contra la vancomicina (12 µg/mL), albúmina de suero bovino, G6P (45 mM), NADH (28 mM), conservantes y estabilizadores	

* La asociación del anticuerpo y la actividad del conjugado anticuerpo pueden variar de un lote a otro.

Nota: Los Reactivos 1 y 2 se suministran como un grupo emparejado. No deben utilizarse reactivos con componentes de otros lotes con diferentes números de lote.

Para uso diagnóstico in vitro.

Precauciones

Los reactivos contienen materiales que pueden originar sensibilización al contacto con la piel. Use indumentaria y guantes de protección adecuados.

Preparación y almacenamiento de los componentes del ensayo

Los reactivos del Análisis de vancomicina Emit® 2000 se suministran listos para su uso, pudiendo utilizarse directamente desde el frasco. Guarde los vials de los reactivos cuando no estén en uso.

Nota: Los reactivos deben almacenarse siempre a su temperatura original.

Cuando no se utilizan, conserve los reactivos a 2-8°C (36-48°F), en posición vertical, y con los tapones marcados herméticamente. Cuando se almacenan según la indicación, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Consulte la aplicación específica del analizador para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento. No compare los reactivos. Entre la instalación prolongada a temperaturas superiores a 30°C (86°F). El almacenamiento incorrecto de los reactivos puede afectar a los resultados del ensayo.

5 Recogida y preparación de muestras

- Cada ensayo requiere suero o plasma. No puede utilizarse sangre total. Los glóbulos rojos, GDTA, heparina, edulcorantes y cualquier otro aditivo no deben utilizarse con este ensayo. Evite producirse una ligera dilución de la muestra debido a riesgo de reducir el nivel de anticuerpo en el suero. Esto consideramos el grado de dilución y la posible necesidad de corregir al interpretar los resultados del ensayo para estas muestras.
- El volumen de muestra es instrumento-dependiente. Consulte la aplicación específica del analizador.
- Factores farmacocinéticos influyen en el momento adecuado de la recogida de muestra. En la última dosis del fármaco. Estos factores incluyen la forma de dosificación, el modo de administración, el tratamiento farmacológico concomitante y variaciones biológicas individuales que afectan a la disposición del fármaco.⁸
- Para obtener una concentración de vancomicina que represente fielmente el nivel sanguíneo, tome la muestra 0.5-2 horas después de la infusión.⁹
- Para evitar la degradación in vitro, conserve el suero o plasma completo a -80°C o a -70°C, si no va a utilizarse inmediatamente.
- Las muestras de suero o plasma humano deben manipularse y desecharse como si fueran potencialmente infecciosas. Se recomienda que las muestras humanas se manejen de acuerdo con las normas OSHA Standard de Bioseguridad y otras prácticas locales adecuadas.¹⁰

6 Procedimiento

Materiales suministrados:

Análisis de vancomicina Emit® 2000

Reactivo 1

Reactivo 2

Materiales necesarios que no se suministran

447000LJ Calibradora de vancomicina Emit® 2000 10°, 1, 10, 20, 50, 100 µg/mL

* Se suministran 40 calibradores negativos del kit.

Monitorización de las Concentraciones Séricas de Vancomicina en Pacientes del Servicio de Cuidados Intensivos I, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Instrumentos

Siemens Healthcare Diagnostics suministra las instrucciones para la utilización de este análisis en una serie de analizadores bioquímicos.

Póngase en contacto con el Centro de asistencia técnica en EE.UU. o el representante local de Siemens para obtener la aplicación de un analizador específico.

Los analizadores deben ser capaces de mantener constante la temperatura de la reacción, pipetear muestras y reactivos, medir con precisión la actividad enzimática y el tiempo de la reacción, y mezclar perfectamente los reactivos.

Calibración

Recalibre cada vez que utilice un nuevo lote de reactivos o según indiquen los resultados de los controles (consultar Control de Calidad, a continuación), utilizando los Calibradores de vancomicina Emit® 2000 (0–50 µg/mL). Consulte el manual del operador del instrumento para obtener instrucciones adicionales.

Si se utiliza un nuevo kit de reactivos con el mismo número de lote, valide el sistema analizando controles.

Control de calidad

Analice al menos un control cada 8 horas, alternando entre los diferentes niveles. Asegúrese de que se analice un mínimo de dos niveles del material de control en cada período de 24 horas. Si los valores de los controles están dentro de los límites de control, se verifica la calibración. Si algún control no está dentro de sus límites, realice dicho control. Si ahora el resultado está dentro de los límites de control, se verifica la calibración. Si el control no está dentro de los límites tras repetir su análisis, recalibre siguiendo las instrucciones de la sección Calibración y verifique la calibración utilizando dos o más controles.

Si, tras la recalibración, algún control no está dentro de los límites de control, compruebe cómo se han manipulado los controles, calibradores y reactivos y, a continuación, vuelva a procesarlos. Si un control continúa fuera de sus límites de control, llame al Centro de asistencia técnica en EE.UU. o al representante de Siemens en su país.

Cada laboratorio debe establecer y seguir sus propios procedimientos de control de calidad. Al menos, realice los procedimientos de control de calidad descritos anteriormente. Asegúrese de que los resultados del control de calidad cumplen los criterios de aceptación antes de informar resultados de pacientes.

Dilución de muestras de concentración elevada

Para calcular concentraciones de vancomicina por encima del límite del ensayo, las muestras de pacientes que contengan más de 50 µg/mL (34 µmol/L) de vancomicina deben diluirse con una o dos partes de agua destilada o desionizada o Calibrador 0 de vancomicina Emit® 2000. Después de diluir la muestra, analice y multiplique los resultados por el factor de dilución.

7 Resultados

Los resultados se calculan automáticamente por los analizadores. No es necesaria ninguna manipulación adicional de los datos, salvo en las muestras diluidas manualmente.

Este ensayo utiliza el modelo matemático no. 1.

Consulte el manual de funcionamiento del instrumento correspondiente y la guía de aplicación del analizador específico para obtener instrucciones completas.

Los factores que pueden afectar a la relación entre las concentraciones de vancomicina en suero o plasma y la respuesta clínica incluyen el tipo y gravedad de la infección, la sensibilidad del microorganismo infectante a la vancomicina, la función renal, el estado general de salud y el uso de otros fármacos.

La concentración de vancomicina en suero o plasma depende del tiempo transcurrido tras la última dosis de fármaco, el tratamiento con fármacos concomitantes, el estado de la muestra, el tiempo desde la recogida de la muestra y variaciones individuales en la absorción, distribución, biotransformación y excreción. Estos parámetros deben considerarse al interpretar los resultados.

Si van a utilizarse en el diagnóstico y tratamiento, los resultados de este análisis deben interpretarse considerando además el historial clínico del paciente, la sintomatología y otros resultados diagnósticos.

8 Limitaciones

- Al diluir muestras de pacientes con altas concentraciones de vancomicina, los siguientes factores pueden afectar a la exactitud del resultado: diluir con el fluido correcto (Calibrador 0 de vancomicina Emit® 2000 o agua destilada o desionizada) y la exactitud de la dilución.
- Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.
- Siemens ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con las especificaciones del mismo. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Siemens dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas de aplicaciones de Siemens o en estas instrucciones de uso.

9 Valores esperados

El Análisis de vancomicina Emit® 2000 cuantifica con precisión concentraciones de vancomicina en suero o plasma humano que contengan 2,0–50 µg/mL (1,3–34 µmol/L) de vancomicina.

Los intervalos terapéuticos pico informados varían considerablemente. Tanto el régimen de dosificación como el momento de recogida de muestras pueden afectar al intervalo terapéutico pico.^{1,2,3} Por ejemplo, después de una infusión de vancomicina de 60 minutos a adultos, las muestras recogidas transcurridas 2 horas tenían concentraciones de 18–26 µg/mL (12–17 µmol/L),³ las muestras recogidas transcurridas 1 hora tenían concentraciones de 26,5–40 µg/mL (18–27 µmol/L)⁴ y las muestras recogidas transcurrido 30 minutos tenían concentraciones de 30–40 µg/mL (20–27 µmol/L).^{1,2}

Las concentraciones valle de vancomicina en suero de 5,0–10 µg/mL (3,4–6,7 µmol/L) normalmente garantizan que la concentración se encuentra por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas de la mayoría de los patógenos sensibles a la vancomicina y que la eliminación del fármaco es adecuada.^{1,2}

En el caso de los pacientes en tratamiento concomitante de vancomicina y aminoglucósidos, las concentraciones de vancomicina pico que superen 30 µg/mL (20 µmol/L) y las concentraciones valle por encima de 10 µg/mL (6,7 µmol/L) se asocian con nefrotoxicidad.¹ Las concentraciones en suero superiores a 80 µg/mL (54 µmol/L) se asocian con ototoxicidad.^{1,2}

Nota: Para convertir de µg/mL a µmol/L de vancomicina, multiplique por 0,57.

Algunos pacientes pueden requerir, para un tratamiento efectivo, niveles en suero o plasma fuera de estos intervalos. Por consiguiente, los intervalos esperados se ofrecen sólo como directrices, debiéndose interpretar los resultados de un paciente individual a la luz de otros síntomas y signos clínicos.

10 Características específicas de funcionamiento

Los datos que aparecen en esta sección proceden de un Sistema Bioquímico SYVA®-30R.

Las siguientes características de rendimiento representan el rendimiento del sistema total y no deben interpretarse como pertenecientes sólo a los reactivos. El rendimiento puede variar el función del instrumento utilizado.

Especificidad

El Análisis de vancomicina Emit® 2000 mide la concentración de vancomicina total (ligada a proteína y libre) en suero o plasma. Se han evaluado los compuestos cuya estructura o uso terapéutico concurrente puede sugerir reactividad cruzada.

Los compuestos enumerados en la Tabla 1 no interfieren con el Análisis de vancomicina Emit® 2000 analizados en presencia de 20 µg/mL de vancomicina. Los niveles analizados estaban en concentraciones fisiológicas o farmacológicas máximas o superiores.

Tabla 1 — Compuestos que no interfieren

Compuestos	Concentración analizada (µg/mL)
Aciclovir	25
Amikacina	100
Amfotericina B	20
Aztreonam	200
Cafeína	2
CDP-1	20
Cefazolina	500
Cefotaxima	1000
Cloranfenicol	100
Ciprofloxacina	10
Cisplatina	25
Clindamicina	10
Ciclosporina	50
Digoxina	0,006
Epinefrina	1
Eritromicina	5
Ácido etacrínico	50
Flucitosina	100
Furosemda	100
Ácido fusídico	500
Gentamicina	100
Imipenem	70
Meticilina	500

Monitorización de las Concentraciones Séricas de Vancomicina en Pacientes del Servicio de Cuidados Intensivos I, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Tabla 1 — Compuestos que no interfieren (cont.)

Compuestos	Concentración analizada (µg/mL)
Metronidazole	50
Netilmicina	100
Ritroprusida	60
Penicilina G*	10
Pentamida	0,7
Fenobarbital	40
Rifampina	500
Salicilato	60
Sulfametoxazol	600
Teofilina	20
Trimetoprim	25
Tobramicina	100

*Ecuivalente aproximadamente a 16,7 unidades/mL de penicilina G.

Para obtener información adicional, póngase en contacto con el representante de Siemens.

Sensibilidad

El nivel de sensibilidad del Análisis de vancomicina Emit® 2000 es de 2,0 µg/mL de vancomicina. Este nivel representa la concentración más baja de vancomicina que puede distinguirse de 0 µg/mL con un nivel de confianza del 95%.

Sustancias endógenas

No se ha encontrado interferencia en muestras a las que se han añadido 20 µg/mL de vancomicina y 800 mg/dL (8 g/L) de hemoglobina o 30 mg/dL (0,3 g/L) de bilirrubina libre para simular muestras hemolíticas o ictericas.

No se ha observado interferencia en muestras lipémicas de pacientes con 750 mg/dL (7,5 g/L) de triglicéridos a las que se han añadido 20 µg/mL de vancomicina.

Estabilidad de la calibración

Estudios realizados han demostrado una estabilidad de la calibración de al menos 14 días. Los límites de control de calidad utilizados en estos estudios se establecieron siguiendo las instrucciones que aparecen en la Sección 6, Procedimiento, Control de calidad. La estabilidad de la calibración puede variar de un laboratorio a otro en función del manejo de los reactivos, mantenimiento de los instrumentos, seguimiento de los procedimientos operativos, establecimiento de límites de control y verificación de la calibración.

Precisión

Los valores de precisión se obtuvieron utilizando el Sistema Bioquímico SYVA®-30R. La precisión se determinó midiendo dos replicados de cada nivel de controles trínivel internos de Siemens durante 20 días con dos series por día. La precisión se calculó de acuerdo con la directriz EP5-A del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) de febrero de 1999. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 — Precisión

Control	Número de replicados	Media (µg/mL)	Desviación estándar (µg/mL)	Coefficiente de variación (%)
Intra serie				
1	80	7,4	0,3	4,2
2	80	17,5	0,4	2,4
3	80	34,0	1,5	4,6
Total				
1	80	7,4	0,4	4,9
2	80	17,5	0,6	3,5
3	80	34,0	1,9	5,7

Comparación de métodos

Se analizaron muestras de pacientes con concentraciones de vancomicina en un intervalo entre 5 µg/mL y 50 µg/mL en un Sistema Bioquímico SYVA®-30R con el Análisis de vancomicina Emit® 2000 y con el Análisis de vancomicina Emit® y se compararon los resultados. Los datos están recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3 — Comparación de métodos

	Emit® 2000 vs Emit®
Pendiente	0,97
Intersección (µg/mL)	-0,24
Coefficiente de correlación	0,97
Número de muestras	100

11 Bibliografía

- Rodvold KA, Erdman SM, Pryka RD: Vancomycin, in Schumacher GE (ed): *Therapeutic Drug Monitoring*. Norwalk, CT: Appleton and Lange; 1995:587-632.
- Hsu P, Ernst R, Levy M: Emit® 2000 tobramycin and vancomycin assays [abstract]. *Clin Chem* 2000; 46(suppl 6):page A195. Abstract 762.
- Fitzsimmons WE, Postelnick MJ, Tortorice PV: Survey of vancomycin monitoring guidelines in Illinois hospitals. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988;22:598-600.
- Polk RE, Espinel-Ingroff A, Lockridge R: *In vitro* evaluation of a vancomycin radioimmunoassay and observations on vancomycin pharmacokinetics in dialysis patients. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981;15:15-20.
- Occupational exposure to bloodborne pathogens (29 CFR 1910.1030). *Federal Register*. December 06, 1991;56:64004; amended April 13, 1992;57:12717; July 01, 1992;57:29206; February 13, 1996;61:5507.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1993.
- Moyer TP: Therapeutic drug monitoring, in Burtis CA, Ashwood ER (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 1999:885-905.
- Healy DP, Polk RE, Garson ML, Rock, DT, Comstock TJ. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(3):393-397.

12 Clave de los Símbolos

	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar
	EXP Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad
	LOT Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote
	REF Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Número de catálogo / Número de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleiddokument beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante
	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizzato nella Comunità Europea
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenuto sufficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos
	In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Límites de temperatura
	Consult instructions for use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso
	Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril
	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
	CONTENTS Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución
	LEVEL Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

Para obtener asistencia técnica, llame a Siemens Healthcare Diagnostics:

1-800-227-8994 en EE.UU.

1-800-264-0083 en Canadá

Fuera de EE.UU. y Canadá, llame al representante local de Siemens.

SYVA®, y Emit® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

Reservados todos los derechos.


Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8DD

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
Newark, DE 19714 U.S.A.
www.siemens.com/diagnostics

CE

Printed in USA
2008-04
4W024UL3DS_ES_B

ANEXO N° 8: Formato de resultado del dosaje de vancomicina emitido por el Laboratorio de Hormonas del HNERM.

 **EsSalud**
MAS SALUD PARA MAS PERUANOS

H.N. EDGARDO REBAGLIATI M
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA CLÍNICA


Orden de Imp: 201402151735

ORDEN: 201402151735
PACIENTE: CHAVEZ GONZALES MEDARDO MANUEL
C. ASISTENCIAL: H. N. EDGARDO REBAGLIATI M
SERVICIO: CUIDADOS INTENSIVOS
MEDICO: CHAVEZ GONZALES MEDARDO MANUEL
COMENARIOS:

AUTOGENERADO: 4903121CJRII 00001
SEXO: M
EDAD: 64 Años
CRE. ORDEN: 2014 02 17 08:52
PROCEDENCIA: HOSPITAL
DNI: 00170275

PRUEBA	RESULTADO	UNIDAD	METODO	RANGOS DE REFERENCIA
VANCOMICINA NIVEL VALLE	9.90	ug/ml		5.00 - 10.00

Lic.TM ESTER PUNCHIN GARCIA CTMP: 0337
Lic.TM LUCAS PAREJA VILA CTMP: 0261
TECNOL. QUÍMICO MÉDICO


Dr. ISRAEL AVILA LEON
CMP: 18697 RNE 9136
MÉDICO PATOL. QQQ

ANEXO N° 9: Análisis estadístico de los datos

- a) Estadísticos de posición o de tendencia central:** Promedio, desviación estándar (75).
- b) Promedio:** se obtiene a partir de la suma de todos los datos dividida entre el número de los mismos, siendo uno de los principales estadísticos muestrales, la media divide los datos en dos grupos para interpretar por encima del promedio o por debajo del promedio (76).
- c) Desviación estándar:** La desviación típica o desviación estándar es una medida de dispersión para variables de razón (variables cuantitativas o cantidades racionales). Se aplica para conocer con detalle la desviación que presentan los datos en su distribución respecto de la media aritmética de dicha distribución (76).
- d) Software estadístico utilizado:** SPSS v. 15.0 para Windows y el programa Excel.
- e) Prueba estadística:** se aplicó las siguientes pruebas estadísticas no paramétricas:
- 1. Prueba de Man Whitney:** La prueba “*U de Mann-Whitney*” es una prueba no paramétrica que se aplica cuando se compara dos grupos de variables cuyos datos no cumplen una distribución normal (77) y además cuando:
 - Los datos de ambos grupos son independientes.
 - Los datos son variables ordinales o continuas.

- Recomendable pero no imprescindible que las poblaciones comparadas tengan el mismo tamaño.
- Se utiliza para **comparar dos grupos de rangos (medianas)** y determinar que la diferencia no se deba al azar.

Su cálculo se desarrolla automáticamente en el programa SPSS, donde se calcula los valores de U_1 y U_2 , y se debe elegir el más pequeño para comparar con los valores críticos de U Mann-Whitney de probabilidades, para luego decidir si se acepta o rechaza la hipótesis.

Interpretación (77,78):

H_0 = **No existe** diferencia significativa entre ambos grupos.

H_1 = **Si existe** diferencia significativa entre ambos grupos.

Regla de decisión: Si $p \leq 0.05$ se rechaza H_0

El programa SPSS presenta el siguiente cuadro de salida, ejemplo:

Estadísticos de contraste	Variable
U de Mann-Whitney	7,000
W de Wilcoxon	28,000
Z	-1,764
(p- valor)	0,078

Se interpreta de la siguiente manera: con una confianza del 95%, y un nivel de significancia ($\alpha=5\%$) se obtiene $p=0.078$ (>0.05), por lo cual se acepta la hipótesis nula y se dice que **no existe diferencia significativa entre** ambos grupos.

Descripción de la prueba de Mann-Whitney para el análisis de las concentraciones séricas de vancomicina.

Rangos	grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Dosaje	1	38	28,5	1083
	2	38	48,5	1843
	Total	76		

Se aplica la prueba de Mann-Whitney debido a que los datos no cumplen el supuesto de normalidad y se demuestra si se rechaza o acepta la H_0 :

- **H_0 :** Las concentraciones séricas de vancomicina en el nivel valle **no es menor** a la concentración teórica promedio establecida.
- **H_1 :** Las concentraciones séricas de vancomicina en el nivel valle **es menor** a la concentración teórica promedio establecida.

Nivel de significancia: Alfa = 5%

Estadística de Prueba:

Estadísticos de contraste para la prueba de Mann-Whitney

Estadísticos de contraste	Dosaje
U de Mann-Whitney	342
W de Wilcoxon	1083
Z	-4,22
p-valor	*0,00

$p\text{-valor} < 0.05$ "significativo", Dado que $p\text{-valor}=0.00 < 0.05$, existe evidencia a nivel estadístico de forma objetiva para rechazar la hipótesis nula al 95% de confianza.

Con lo que se acepta H_1 : Las concentraciones séricas de vancomicina en el nivel valle **es menor** a la concentración teórica promedio establecida.

2. Correlación de Spearman: Se conoce también como “*coeficiente de correlación de rangos ordenados rho de Spearman*” y se utiliza cuando Se desea medir el grado de correlación entre dos variables X (predictor) y Y (criterio) y probar su significancia.

Características del coeficiente de correlación r (ρ) de Spearman (76):

- Los valores pueden ir de -1 a +1 pasando por cero.
- Cuando la línea de regresión se inclina hacia arriba, se tiene una correlación positiva. La ρ de Spearman será positiva hasta un valor de +1.0.
- Cuando la línea de regresión se inclina hacia abajo, se tiene una correlación negativa. La ρ de Spearman será negativa hasta un valor de -1.0.
- Cuando la línea de regresión es plana (es decir, no tiene pendiente), no existe correlación y la ρ de Spearman = 0. Un *incremento* en el nivel de las puntuaciones X no se relaciona con un cambio en el nivel de las puntuaciones Y . Esto nos dice que 12, conocer una puntuación X no mejora la estimación de las puntuaciones de y .

Interpretación:

H_0 ; $r_S = 0$, **No existirá** correlación entre X y Y .

H_1 ; $r_S > 0$, **Existirá correlación** directa entre X y Y .

H_2 ; $r_S < 0$, **Existirá correlación** inversa entre X y Y .

Regla de decisión: Si $p \leq 0.05$ se rechaza H_0

El programa SPSS presenta el siguiente cuadro de salida, ejemplo:

rho de Spearman		X	Y
Variable X	Coeficiente de correlación	1	-0,5
	Sig. (bilateral)	.	0,0025
	N	53	53
Variable Y	Coeficiente de correlación	-0,5	1
	Sig. (bilateral)	0,0025	.
	N	53	53

Se interpreta de la siguiente manera: con una confianza del 95%, y un nivel de significancia ($\alpha=5\%$) se obtiene $p=0.0025$ (<0.05), por lo cual se rechaza la hipótesis nula y se dice que **existe una correlación inversa entre las variables**.

3. Kolmogorov-Smirnov

Se aplica la prueba **Kolmogorov-Smirnov** para comprobar la distribución de la normalidad de los datos y determinar el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas según sea el caso.

La prueba se desarrolla de la siguiente manera

Se plantean la hipótesis para su comprobación.

- **H₀**: Los datos siguen una distribución normal.
- **H₁**: Los datos no siguen una distribución normal.

Nivel de significancia: Alfa=5%

Análisis de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov

		Creatinina	Clcr	Albúmina	Peso corporal (kg)	Concentración sérica de vancomicina (ug/mL)
n		38	38	38	38	38
Parámetros normales(a,b)	Media	0.6300	186.72	2.682	69.40	12.626
	Desviación típica	0.35877	265.27	0.7952	9.776	8.8582
Diferencias más extremas	Absoluta	0.134	0.295	0.283	0.126	0.204
	Positiva	0.134	0.293	0.283	0.107	0.204
	Negativa	-0.089	-0.295	-0.151	-0.126	-0.124
Z de Kolmogorov-Smirnov		0.828	1.816	1.744	0.778	1.260
p- valor		0.499	0.03	0.005	0.580	0.083

Nota: p-valor <0.05 “Significativo”

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

A nivel general se observa que las variables albúmina y clearance de creatinina resultaron significativas ($p < 0.05$) quiere decir que no tienen distribución normal, mientras que las variables, peso corporal, creatinina y concentración sérica de vancomicina no resultaron significativas ($p > 0.05$), lo cual explica que tienen una distribución normal, pero debido a que el análisis se hace en grupos se asume que todas las variables no cumplen distribución normal, para caso práctico se aplica la prueba de correlación de Spearman.

ANEXO N° 10: Gráficos de dispersión de las variables donde no se halló correlación:

Diagrama de dispersión peso corporal vs. Concentración sérica de vancomicina.

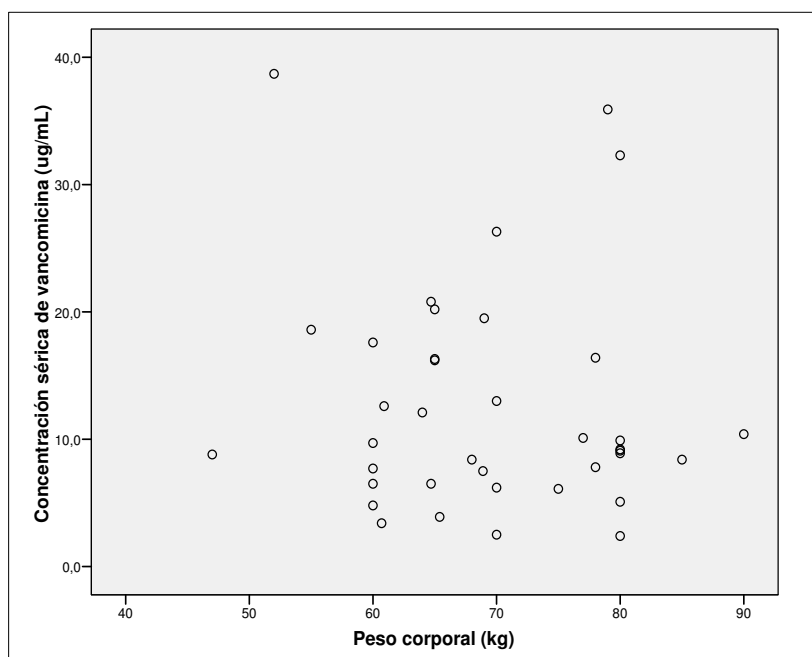
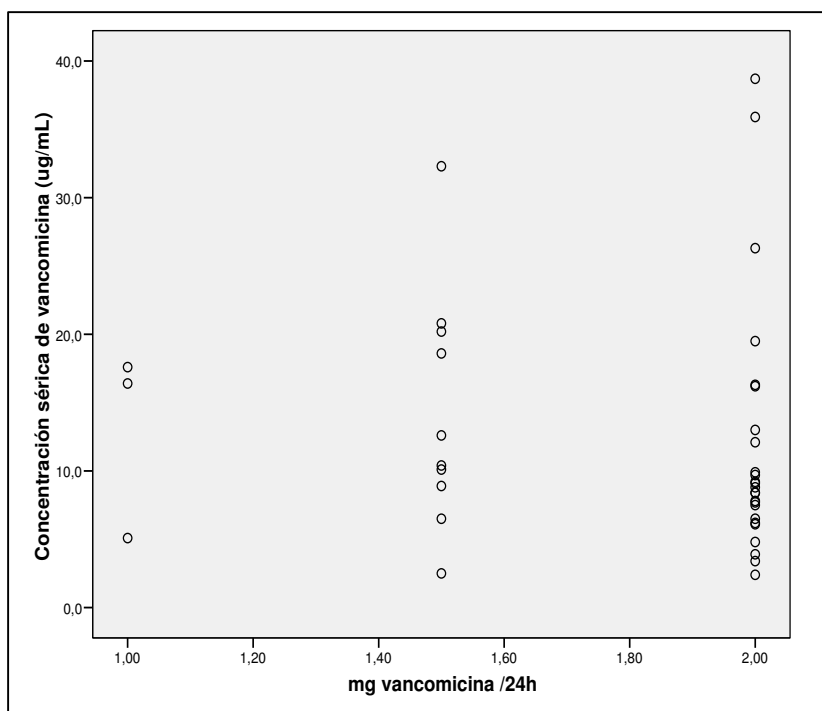
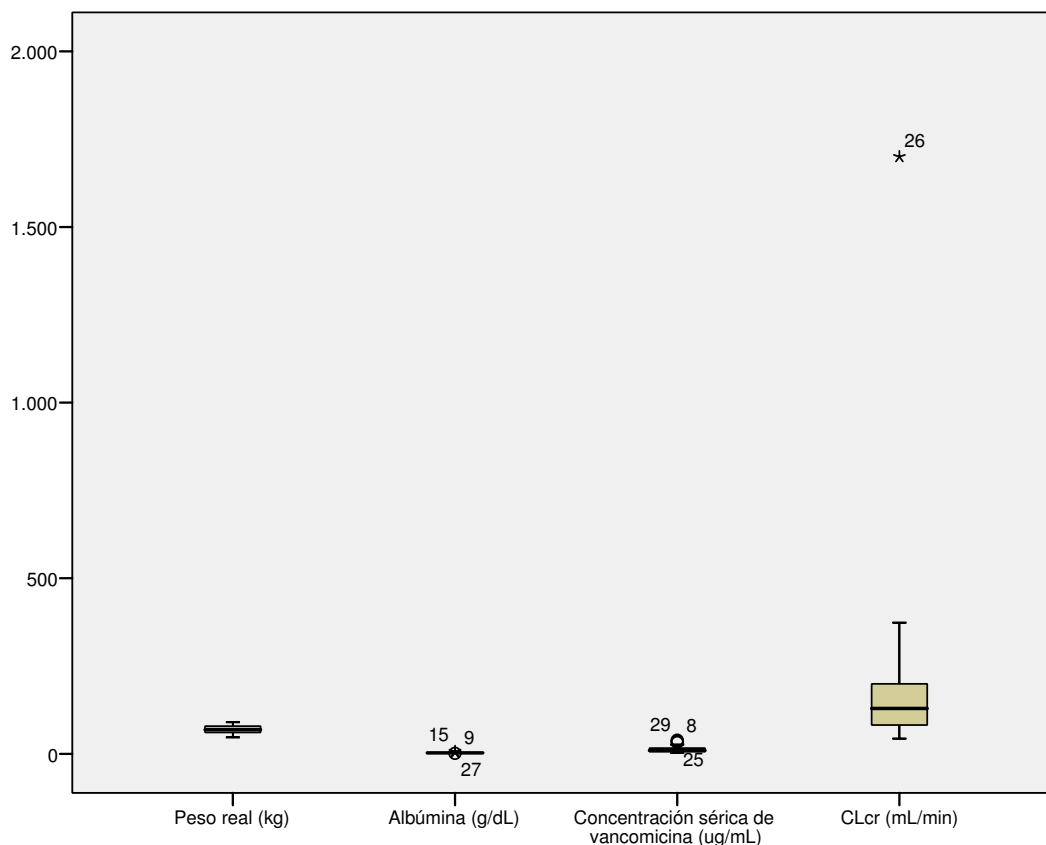


Diagrama de dispersión dosis vs. concentración sérica de vancomicina

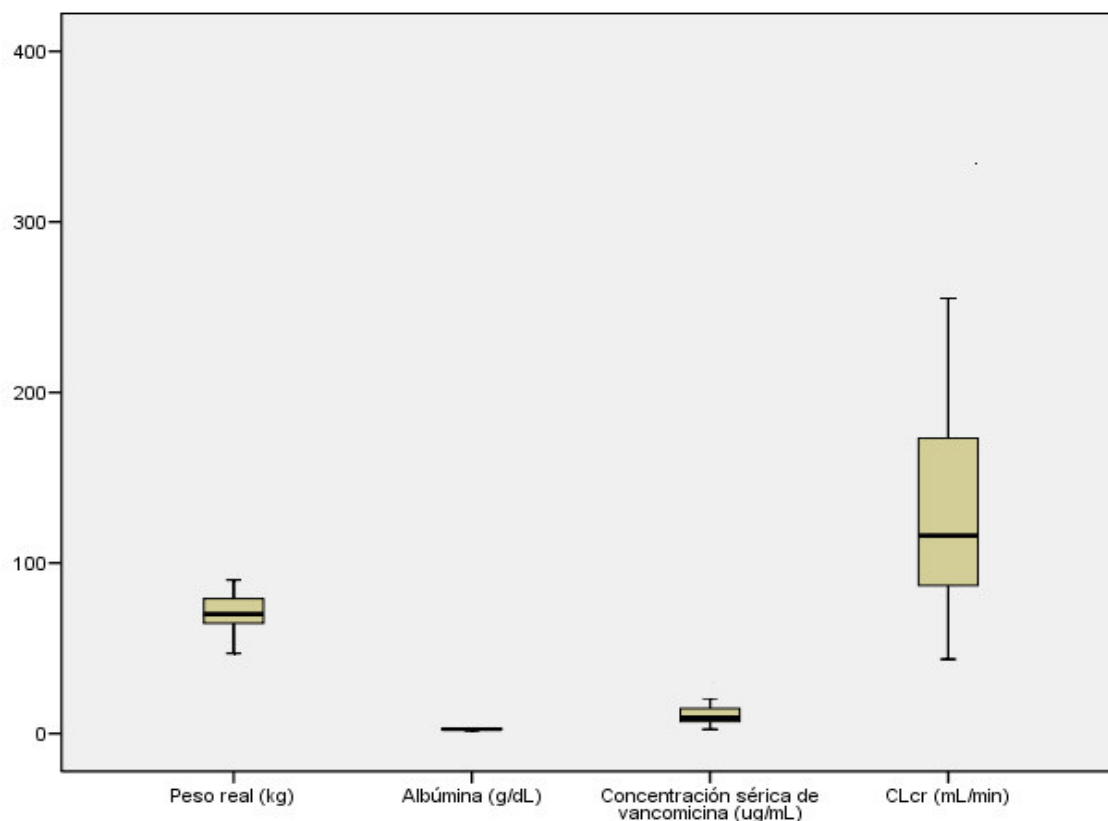


ANEXO N° 11: Análisis exploratorio de normalidad y correlación de Spearman para todos los datos



Variable dependiente	Variables independientes	Coefficiente de correlación (Rho)	p-valor	Significancia
Concentración sérica de vancomicina (n=38)	Peso corporal	-0.076	0.650	no significativo
	Albumina	-0.453	0.004**	significativo
	Clearance de creatinina	-0.428	0.007**	significativo
	Dosis	-0.213	0.199	no significativo

ANEXO N° 12: Análisis exploratorio de normalidad y correlación de Spearman para los datos corregidos



Variable dependiente	Variables independientes	Coeficiente de correlación (Rho)	p-valor	Significancia
Concentración sérica de vancomicina (n=24)	Peso corporal	-0.117	0.516	no significativo
	Albumina	-0.486	0.004**	significativo
	Clearance de creatinina	-0.428	0.07	significativo
	Dosis	-0.213	0.199	no significativo

ANEXO N° 13: Datos demográficos y clínicos de la muestra de estudio

N° de paciente	Género	Edad	Talla (m)	Peso corp. (kg)	Creatinina (mg/dl)	Alb. (g/dl)	Impresión diagnóstica (por la cual se prescribe vancomicina)	Conc. de vancomicina adm.	Frecuencia	mg vancomicina/ 24h/paciente	Resultado del dosaje (µg/mL)	Clcr (mL/min)
1	M	63	1.66	77	1.71	2.7	Tto. empírico inicial	500 mg	c/ 8 h	1.5 g	10.1	48.16
2	M	79	1.7	80	1.03	2.4	Tto. empírico inicial	500 mg	c/ 12 h	1 g	5.09	65.80
3	M	84	1.65	80	0.68	2.8	Tto. empírico inicial	500 mg	c/ 6h	2 g	9.1	91.50
4	F	69	1.48	70	0.26	3	Peritonitis	500 mg	c/ 8 h	1.5 g	2.5	225.67
5	M	64	1.56	80	1.03	2.5	Tto. empírico inicial	1 g	c/ 12 h	2 g	9.9	81.98
6	M	76	1.62	55	1.08	2.8	N.I.H	750 mg	c/ 12 h	1.5 g	18.6	45.27
7	F	65	1.7	68.9	0.4	2.7	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	7.5	152.51
8	F	77	1.58	52	0.78	2.5	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	38.7	49.58
9	M	45	1.62	60.7	0.44	4	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	3.4	182.02
10	M	71	1.7	80	0.72	2.5	N.I.H	750 mg	c/ 12 h	1.5 g	8.9	106.48
11	F	83	1.5	60.9	0.41	2.5	Sepsis	750 mg	c/ 12 h	1.5 g	12.6	99.95
12	M	66	1.62	90	0.76	2.4	Sepsis	750 mg	c/ 12 h	1.5 g	10.4	121.71

N° de paciente	Género	Edad	Talla (m)	Peso corp. (kg)	Creatinina (mg/dl)	Alb. (g/dl)	Impresión diagnóstica (por la cual se prescribe vancomicina)	Conc. de vancomicina adm.	Frecuencia	mg vancomicina/ 24h/paciente	Resultado del dosaje (µg/mL)	Clcr (mL/min)
13	M	55	1.82	85	0.98	2.2	N.I.H	500 mg	c/ 6h	2 g	8.4	102.40
14	M	51	1.72	80	0.97	2.5	Sepsis	1 g	c/ 12 h	2 g	9.2	101.95
15	M	42	1.6	65.4	0.37	6.7	Tto. empírico inicial	1 g	c/ 12 h	2 g	3.9	240.59
16	M	75	1.7	64.7	0.9	1.8	N.I.H	750 mg	c/ 12 h	1.5 g	20.8	64.90
17	F	52	1.62	64.7	0.44	3.2	NAV	750 mg	c/ 12 h	1.5 g	6.5	152.76
18	F	48	1.5	47	0.2	2.7	NAV	1 g	c/ 12 h	2 g	8.8	255.24
19	M	84	1.68	78	0.58	2.7	Neutropenia febril	1 g	c/24h	1 g	16.4	104.60
20	F	73	1.54	65	0.99	2	Tto. empírico inicial	750 mg	c/ 12 h	1.5 g	20.2	51.93
21	M	63	1.6	68	0.77	2.5	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	8.4	94.44
22	M	45	1.7	80	0.53	3.2	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	2.4	199.16
23	M	73	1.65	78	0.36	2.2	Tto. empírico inicial	1 g	c/ 12 h	2 g	7.8	201.62
24	M	41	1.6	60	0.43	2.8	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	4.8	191.86

N° de paciente	Género	Edad	Talla (m)	Peso corp. (kg)	Creatinina (mg/dl)	Alb. (g/dl)	Impresión diagnóstica (por la cual se prescribe vancomicina)	Conc. de vancomicina adm.	Frecuencia	mg vancomicina/24h/paciente	Resultado del dosaje (µg/mL)	Clcr (mL/min)
25	F	82	1.65	80	0.85	2.7	Sepsis	750 mg	c/ 12 h	1.5 g	32.3	64.44
26	F	92	1.6	60	1.0	2.7	N.I.H	1 g	c/24h	1 g	17.6	34.00
27	F	24	1.55	60	0.22	1.6	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	7.7	373.48
28	M	62	1.65	60	0.56	1.9	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	9.7	116.07
29	M	43	1.92	79	0.34	2.6	Sepsis	500 mg	c/ 6h	2 g	35.9	313.03
30	M	54	1.68	75	0.56	2.8	Sepsis	1 g	c/ 12 h	2 g	6.1	159.97
31	M	71	1.65	69	1.52	2.6	Tto. empírico inicial	1 g	c/ 12 h	2 g	19.5	43.50
32	F	18	1.6	60	0.27	2.7	Neutropenia febril	1 g	c/ 12 h	2 g	6.5	320.06
33	M	81	1.6	70	0.42	2.4	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	26.3	136.57
34	M	57	1.7	70	0.5	3.1	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	6.2	161.39
35	M	62	1.7	70	0.41	2.4	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	13	184.96
36	M	56	1.67	65	0.47	2.3	N.I.H	1 g	c/ 12 h	2 g	16.3	161.35
37	M	75	1.64	64	0.71	2.8	Tto. empírico inicial	500 mg	c/ 6h	2 g	12.1	81.38
38	M	66	1.7	65	0.27	2	Sepsis	1 g	c/ 12 h	2 g	16.2	247.43

ANEXO N° 14: Ecuaciones para la determinación de parámetros farmacocinéticos

Datos necesarios:

- Peso corporal: en Kg.
- Edad: en años
- Creatinina: mg/dl
- Sexo

1. Estimación del clearance de creatinina:

Ecuación de Cockcroft - Gault.

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - edad)peso}{72 \times Cr}$$

**Si es mujer multiplicar por 0.85*

2. Clearance de vancomicina:

$$Cl_{vancomicina} = 0.689 (CrCl) + 3.66$$

3. Constante de eliminación de:

$$Ke = \frac{Cl_{vancomicina}}{Vd}$$

4. Tiempo de vida media:

$$Tvm = \frac{0.6933}{Ke}$$

Al resultado multiplicar por 5 para estimar el tiempo de llegada del medicamento al estado estacionario.

Ejemplo práctico: Paciente N°34:

- Peso corporal: 70 Kg
- Edad: 57 años
- Creatinina: 0.5 mg/dl
- Sexo: Masculino

1. Estimación del clearance de creatinina:

Ecuación de Cockcroft - Gault.

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - 57) \times 70}{72 \times 0.5}$$
$$= 161.39 \text{ mL/min}$$

2. Clearance de vancomicina:

$$Cl_{vancomicina} = 0.689 (161.39 \text{ mL/min}) + 3.66$$
$$114.86 \text{ mL/min} = 6.9 \text{ L/hr.}$$

3. Volumen de distribución:

$$1.69 \text{ L/Kg} \times 70 \text{ Kg} = 118.3 \text{ L}$$

4. Constante de eliminación de:

$$K_e = \frac{6.9}{118.3}$$
$$= 0.05 \text{ h}^{-1}$$

5. Tiempo de vida media:

$$T_{vm} = \frac{0.6933}{0.05}$$
$$= 13.9 \text{ Horas}$$

A este resultado multiplicar por 5 para estimar el tiempo de llegada del medicamento al estado estacionario.

$$13.9 \times 5 = \mathbf{69.5}$$

Es decir, se debió de esperar aproximadamente como mínimo 70 horas para realizar el dosaje de vancomicina.